

Path.

793

ca

Bath.

Lübbert

793 cf

Bayerische Staatsbibliothek



<36652076720014





BIOLOGISCHE SPALTPILZUNTERSUCHUNG.

DER

STAPHYLOCOCCUS PYOGENES AUREUS

UND DER

OSTEOMYELITISCOCCUS.

VON

DR. ANTON LÜBBERT

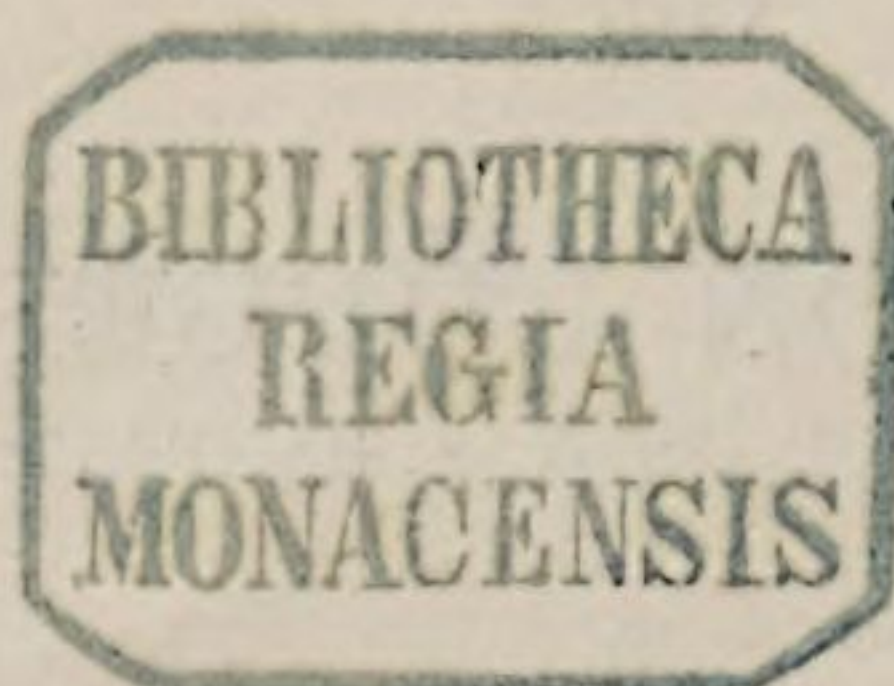
ASSISTENZARZT I. CL. IM K. S. SANITÄTSCORPS.

MIT 2 TAFELN.

WÜRZBURG.

DRUCK & VERLAG DER STAHEL'SCHEN UNIVERSITÄTS-BUCH- & KUNSTHANDLUNG.

1886.



Dem Andenken

seines hochverehrten Lehrers und Schwagers

des Herrn

Hofrath Professor Dr. Hermann Maas

in dankbarer Verehrung

zugeeignet.

1870

1871

1872

1873

1874

1875

DER
STAPHYLOCOCCUS PYOGENES AUREUS
UND DER
OSTEOMYELITISCOCCUS.

1891

RECEIVED OF THE PROCEEDS OF THE

LOTTERY OF 1891

Inhaltsverzeichnis.

- Einleitung.
- Abschnitt I. Herkunft und Reincultur des Staphylococcus. — Sein Verhalten unter dem Mikroskop und zu verschiedenen Farbstoffen.
- Abschnitt II. Lebensbedingungen.
- Capitel I. Verhalten zum Licht.
- Capitel 2. Verhalten zur Temperatur.
Temperaturoptimum — Maximum — Minimum.
- Capitel 3. Die Nährstoffe des Staphylococcus.
- a) Aufnahme von Nährstoffen aus der Atmosphäre und das Verhalten zum freien Sauerstoff.
- b) Kohlenstoff und Stickstoffquellen.
- c) Concentrationsoptimum, Reaction und die Mineralstoffe des Nährbodens.
- Abschnitt III. Lebensäusserungen. (Chemische Untersuchungen).
- Capitel 1. Verhalten zur Milch.
- Capitel 2. Verhalten zu Eiweisskörpern und Leim.
- Capitel 3. Verhalten zu Kohlehydraten.
Rohr—, Milch—, Traubenzucker, Amylum, Glycogen.
- Capitel 4. Verhalten zu Neutralfett und Glycerin.
- Capitel 5. Untersuchung auf Reductions- und basische Producte.
- Capitel 6. Gaswechsel des Staphylococcus — Gasanalyse.
- Capitel 7. Pigmentbildung.
- Abschnitt IV. Desinfection.
- Capitel 1. Verhalten des Staphylococcus unter dem Einfluss verschiedener Antiseptica.
- a) In Wasser lösliche Körper.
- b) In Wasser unlösliche Körper.
- Capitel 2. Desinfection von Instrumenten durch brennenden Alcohol und die Einwirkung der jenseits von Optimum und Minimum liegenden Temperaturen auf den Staphylococcus.
- Abschnitt V. Vorkommen ausserhalb des Thierkörpers und die vitale Energie des Staphylococcus.

VI

Abschnitt VI. Thierversuche.

- Capitel 1. Cutane, percutane Application und die Inficirung von Granulationsflächen.
- Capitel 2. Subcutane Application.
 - a) In eine Hauttasche.
 - b) Subcutane Injection.
- Capitel 3. Einbringung in die Blutbahn.
 - a) In die vena femoralis und jugularis.
 - b) In die arteria femoralis und Carotis.
- Capitel 4. Einbringung in die Trachea.
- Capitel 5. Einbringung in die Harnblase.
- Capitel 6. Einbringung in die Brusthöhle.
- Capitel 7. Einbringung in die Bauchhöhle.
- Capitel 8. Einbringung in die Gelenke.
- Capitel 9. Ligatur von Gefäßen mit inficirten Seidenfäden.
- Capitel 10. Einbringung in die Cornea und die vordere Augenkammer.
- Capitel 11. Fütterungsversuche.

Abschnitt VII. Zusammenfassung der aus den Thierversuchen resultirenden Ergebnisse und die Specifität des Staphylococcus.

Erklärung der Abbildungen.

E i n l e i t u n g.

Wenn im Jahre 1828 *Ehrenberg* zuerst die Aufmerksamkeit auf jene selbst für das bewaffnete Auge an der Grenze der Sichtbarkeit stehenden Lebewesen lenkte, welche bei weitester Verbreitung in unserer unmittelbaren stetigen Umgebung sich finden, so war hiermit der Forschung ein Feld der Thätigkeit erschlossen, das von eminentester Bedeutung werden sollte. Freilich handelte es sich bei jenen „Infusionsthierchen“ *Ehrenberg's* in erster Linie um Rhizopoden, Infusorien und dergleichen, aber es gab doch jene Beobachtung den ersten Anlass zur Erforschung der Mikroorganismen im engeren Sinne, und somit auch zur Würdigung ihrer hervorragenden Stellung im Haushalt der Natur, weil sie befähigt sind, complicirte chemische Verbindungen in kürzester Zeit zu den einfachsten Kohlenstoff- und Stickstoff-Verbindungen zu zerspalten. Gerade in diesem physiologischen Verhalten jener kleinsten Wesen, welche organische Substanzen thierischen oder pflanzlichen Ursprungs zersetzen und oxydiren, liegt jenes eingehendste Interesse begründet, das die Hygiene an ihnen nothwendig nehmen muss. Ganz abgesehen davon, dass in einer ganzen Reihe jener Mikroorganismen unentbehrliche Factoren für unsere Industrie erkannt worden sind, so wissen wir, dass andere wiederum bei Zersetzungen abgestorbener organischer Substanzen Producte bilden, welche dem menschlichen Organismus schädlich sein können, und wenn wir uns schliesslich die Frage vorlegen müssen, ob nicht dieselben Elemente, welche den todten Thierkörper zersetzen und oxydiren, auch in dem Lebenden einen günstigen Boden für ihre Thätigkeit finden können, so wird hiermit ein Thema berührt, dessen Bedeutung ja von vorn herein klar auf der Hand liegt. In genialster Weise hat schon *Jacob Henle* die Beziehungen der Mikroorganis-

men zu den Infectionskrankheiten dargelegt, und nur einer späteren Zeit war es vorbehalten, den Beweis für die Richtigkeit und die Präcision jener Deductionen zu erbringen.

Heutzutage sind wir nun in den Stand gesetzt, an der Hand verbesserter optischer Hülfsmittel und vervollkommneter Untersuchungsmethoden bei einer bestimmten Krankheit stets ein und denselben Mikroorganismus nachzuweisen. Wenn wir diesen durch Generationen in Reinculturen von allen etwa anhaftenden chemischen oder morphologischen Beimengungen befreit haben, um jetzt durch ihn am Thierkörper ein typisches Krankheitsbild zu reproduciren, dann haben wir auch die Probe auf das Exempel gemacht, und sind berechtigt, bezüglich der Aetiologie einer Affection sichere Schlüsse zu ziehen.

Eine weitere Frage wird sich nun damit zu beschäftigen haben, warum ein Mikroorganismus die Gesundheit seines Wirthes schädigt, oder dessen Tod herbeizuführen im Stande ist.

Es handelt sich wohl hierbei im Wesentlichen nur um rein chemische Actionen seitens der Spaltpilze, und ist eine mechanische Wirkung bis auf vielleicht wenige Ausnahmen ausgeschlossen.

Führt man somit den Effect einer Spaltpilzinvasion auf Alterationen im Chemismus der Thierzelle zurück, so können wir entweder fermentative Processe vor uns haben, oder es handelt sich um giftige Alcaloide, um organische Basen, welche eine energische Wirkung auf den Thierkörper erklären können, während es drittens andere nicht zu diesen Gruppen gehörige Umsetzungsproducte sein können, durch welche die vitale Energie der Thierzelle vernichtet wird. Diesen letzteren Punkt betreffend möchte ich nur daran erinnern, dass schon eine Spur Ammoniak für die Nervensubstanz ein heftiges Gift ist. Schliesslich brauchen übrigens auch gar nicht Umsetzungsproducte herangezogen zu werden, welche als solche schon der Thierzelle deletär werden; mit einem Zell „Gift“ brauchen wir es gar nicht zu thun zu haben. Kann doch die Thierzelle einfach deshalb zu Grunde gehen, weil der Mikroorganismus von ihr lebt, sie in ihrem Chemismus alterirt, und der Wirth der Parasiten unterliegt dann deshalb, weil wichtige Organe und Centren nicht mehr in normaler Weise functioniren können.

Jedenfalls sind alle diese Möglichkeiten einer Würdigung zu unterziehen, und jedem Spaltpilz ein „specifisches Alcaloid“ vindiciren zu wollen, erscheint mir bei dem heutigen Stand der Sache doch etwas weit gegangen. Dass einige Spaltpilze durch Bildung giftiger Basen den exitus ihres Wirthes bedingen, erscheint annehmbar, und tritt man einer stricten Beweisführung näher, wenn es gelingt, selbstverständlich bei streng durchgeführten Controllversuchen, ein Alcaloid aus einem Nährboden zu isoliren, auf dem ein Spaltpilz in Reincultur gezüchtet worden ist. Die Reindarstellung jener organischen Base ist freilich für eine Beweisführung ein unerlässliches Postulat, denn wenn ich nur mit salzsauren oder Platindoppelsalzen oder anderen Verbindungen experimentire, so bin ich noch lange nicht zu dem gewünschten Schlusse berechtigt. Der Spaltpilz hat vielleicht einen ganz harmlosen Körper producirt, der nur durch die Verbindungen, in denen ich ihn darstelle giftig wird, eine Möglichkeit, für welche die Chemie mehr als eine Stütze zu bringen im Stande ist, und um nur Eines herauszugreifen, so ist z. B. Kupferoxyd relativ unschädlich, während seine essigsäure Verbindung eminent giftig wirkt.

Aber selbst wenn es gelingt, eine giftige organische Base in der That als Spaltpilzproduct zu isoliren, so trete ich einer stricten Beweisführung eben nur näher, denn ich bin noch weit davon entfernt, jetzt schon die Wirkungsweise des betreffenden Spaltpilzes im Thierkörper zu durchschauen.

Das, was wir im Reagenzglas und im Kolben finden, dürfen wir noch lange nicht für den lebenden Organismus gelten lassen, und ein sterilisirter Fleischbrei ist und bleibt nun eben einmal etwas anderes als ein lebendes Gewebe. Dieser Unterschied fällt aber deshalb so sehr in's Gewicht, weil sich chemisch die Spaltpilze bis zu einem gewissen Grade ihrem Nährboden anpassen, wovon man sich jeder Zeit im Laboratorium überzeugen kann. Dieses Anpassungsvermögen findet sich ja auch anderwärts in der Natur. Die *Lactuca virosa* kann giftig sein, braucht es aber auch nicht, und auf geeignetem Boden gezogen producirt der Schierling nicht eine Spur seines giftigen Alcaloids.

Reiche ich einem Spaltpilz z. B. Kohlehydrate und Essigsäure als Kohlenstoffquelle, die einzeln als solche auch dienen können, so sehen wir vielleicht, wenn beide gleichzeitig gereicht

werden, die Essigsäure unangetastet. Im Kolben macht sich der Spaltpilz vielleicht an Albumine und lässt z. B. Fibrine etc. unberührt, Verhältnisse, die im lebenden Organismus gerade umgekehrt sein können, weil hier die Bedingungen für eine leichte Spaltung der Fibrine gegeben sind. Dieser Thatsache entsprechend werde ich dann auch ganz andere Umsetzungsproducte finden, und so kann es kommen, dass ich im Kolben eine organische Base finde, während im lebenden Organismus die Spaltpilzthätigkeit vielleicht niemals zur Bildung einer solchen führen wird. Vergleiche ich nun auch die Symptome, die den Effect einer Mikroorganismeninvasion charakterisiren, mit der Wirkung, wie sie meine aus dem künstlichen Nährsubstrat isolirte Base auf den Thierkörper zeigt, so kann ich auch hieraus keinerlei belangreiche Schlüsse ziehen.

Der Mikroorganismus producirt sein Gift im Kampf mit der vitalen Energie der Zelle auf Kosten seines Wirthes, aus dessen Beständen er auch das Material zum Aufbau junger Elemente entnimmt. In dem durch Mikroorganismen inficirten Thierkörper können wir also kaum eine reine Wirkung jenes Giftes haben, sondern es wird das klinische Bild nothwendig modificirt durch die gestörte Funktionirung aller jener Organe, auf deren Kosten vorzugsweise der Mikroorganismus lebt, und denen jenes Gift in erster Hand zugeführt wird, weil es ja in ihnen, aus ihnen producirt wird. Wie wesentlich aber durch diese Verhältnisse das klinische Bild beeinflusst werden kann, das zeigen ja wohl die verschiedensten Infectionskrankheiten zur Evidenz. Man vergegenwärtige sich nur die manigfaltigen Bilder, unter denen ein Typhus verläuft, man halte eine Basilar meningitis und einen Lupus zusammen. Diese, die allgemeine Reaction des Organismus complicirende abnorme Funktionirung jener vom Mikroorganismus hauptsächlich heimgesuchten Organe, kann ich beim Experimentiren mit jenem isolirten chemischen Körper niemals reproduciren, und deshalb werde ich kaum Bilder bekommen, wie sie einer Mikroorganismeninvasion eigenthümlich sind. Ich kann mich also auch zu meinen Ungunsten verrechnen, wenn wirklich einmal ein Mikroorganismus in chemischer Beziehung sich ebenso im Thierkörper verhält wie auf künstlichem Nährboden. Stimmen die Symptome aber überein, so ist hiemit deshalb nichts gesagt, weil ja zwei chemisch verschiedene Körper auf den thierischen Organismus dieselbe physiologische Wirkung haben oder vortäuschen können.

Erbringe ich also nicht den Beweis, dass sich ein Mikroorganismus bezüglich seiner chemischen Thätigkeit im Thierkörper ebenso verhält wie auf dem betreffenden künstlichen Nährboden, d. h. weise ich nicht jenes von mir im Kolben gefundene Gift in dem durch die Mikroorganismen inficirten Thierkörper bestimmt nach, dann bin ich vor der Hand nicht berechtigt, mein aus künstlichem Nährsubstrat isolirtes Gift auch für den Thierkörper gelten zu lassen.

So drängt denn Alles darauf hin, die bisher morphologisch wohl charakterisirten Spaltpilze auch biologisch möglichst genau kennen zu lernen, namentlich in chemischer Beziehung, denn wenn wir nicht einmal einen Einblick in die Physiologie eines Spaltpilzes haben, so dürfte es schwer fallen, ein Urtheil darüber zu gewinnen, warum der menschliche Organismus, der ja selbst noch so vieles physiologisch Dunkle bietet, in dieser oder jener Weise auf eine Mikroorganismeninvasion reagirt. Sind doch überdies die biologischen Untersuchungen eines Spaltpilzes auch von allgemeinem physiologischen Interesse, denn in den Mikroorganismen haben wir chlorophyllfreie Protoplasmaklumpchen, welche wie die Thierzelle complicirte chemische Verbindungen zerlegen, und wie diese keine einfachen Verbindungen verwerthen können. Thierzelle und Mikroorganismen stehen sich also im Chemismus sehr nahe, sodass wir vielleicht zu Analogieschlüssen Berechtigung finden dürften.

In diesem Sinne habe ich es mir zur Aufgabe gemacht, zur Biologie der Spaltpilze einen kleinen Beitrag zu liefern, und nahm ich zum Untersuchungsobject den *Staphylococcus aureus*, einmal, weil er ein hohes medicinisches Interesse bietet, und weil er auch vermöge seiner sonstigen Eigenschaften ein sauberes und sicheres Arbeiten zu garantiren schien.

Die Arbeiten wurden theils in dem chirurgischen Laboratorium des Herrn Hofrath *Maas* ausgeführt, theils stellte mir Herr Dr. *Landwehr* in freundlichster Weise die Mittel der chemischen Abtheilung des Würzburger physiologischen Instituts zur Verfügung, und möchte ich hierfür wie für alle freundlichen Rathschläge auch an dieser Stelle meinen Dank aussprechen, ebenso wie den Herrn Dr. Dr. *Middeldorpf* und *Münchmeyer*, die mir bei den Thierversuchen bereitwilligst halfen.

Abschnitt I.

Cultivirung des Staphylococcus.

Das Ausgangsmaterial für vorliegende Untersuchungen lieferten einige typische Fälle acuter Osteomyelitis der Tibia sowie des Femur bei Kindern im Alter von 9 bis 11 Jahren, deren Krankengeschichten, um nicht bekannte Bilder wiederholen zu müssen, wohl ohne Schaden weggelassen werden können. Ausserdem kamen Culturen des orangefarbenen Coccus zur Verwendung, welche einer Bursitis purulenta am grossen Trochanter eines tuberculösen Mannes, oder Phlegmonen, Panaritien etc. entstammten, wie auch des interessanten Vergleiches wegen direkte Nachkömmlinge der von *Becker* seiner Zeit im Reichsgesundheitsamt gezüchteten Osteomyelitiscoccen den Versuchen dienten. Diese letzteren waren mir aus dem bacteriologischen Laboratorium des Dresdener Garnisons-Lazareth durch die Güte des Herrn Stabsarzt *Schill* zugänglich, und spreche ich auch an dieser Stelle nochmals meinen Dank aus.

Jedesmal wurde der mit der äusseren Luft bisher in keinerlei wahrnehmbarer Communication stehende Krankheitsheerd unter allen antiseptischen Cautelen eröffnet, um nach Abfliessenlassen des ersten Eiters eine kleine Parthie des sich später entleerenden in einem sterilisirten mit Watteverschluss versehenem Gläschen aufzufangen. Von hier aus, wie auch von dem zuerst und zuletzt aus der Wunde fliessenden Eiter wurden sogleich Deckglaspräparate angefertigt, um einen Theil derselben frisch zu untersuchen, während andere unter dem Exsiccator lufttrocken gemacht, nach vorhergehender Fixirung mittelst einer Gasflamme, Färb-

ungen mit Methylenblau nach *Ehrlich'scher* Angabe¹⁾, sowie mit Gentianaviolett, Fuchsin, Bismarkbraun und Anilinwasser-Methylviolett unterworfen wurden, nachdem noch in einigen Fällen mit starker Essigsäure oder Natronlauge aufgehellt war. Bei der Untersuchung der auf diese Weise hergestellten Präparate, mittelst verschiedener Systeme, zeigten sich namentlich bei $\frac{1}{12}$ homog. Immersion eine grosse Menge kleinster Coccen von anscheinend gleicher Grösse und Gestalt, welche jedoch unter sich eine besondere Anordnung nicht erkennen liessen.

Keine Mikroorganismen wurden in den, den Krankheitsheerd umgebenden Wandungen, von denen Theilchen nach *Gram'scher* Methode untersucht wurden, aufgefunden. Von dem im Reagensgläschen aufgefangenen Eiter, sowie auch schon während seiner Entleerung aus der Incisionsöffnung wurden sterile mit Hammelblutserum, Fleisch-Pepton-Agar-Agar oder Gelatine²⁾ beschickte Reagirröhrchen durch strich- und stichförmige Impfungen inficirt.

1) Methylenblau in wässriger Lösung mittlerer Concentration bei halbstündiger Einwirkung.

2) An Stelle der *Löffler'schen* Fleischinfus-Nährböden kamen in einigen Fällen solche mit Fleischdecoct zur Verwendung. Ein Pfund fettfreies gehacktes Fleisch wird mit einem Liter Wasser gekocht. Die Bouillon wird heiss durch ein nasses Filter zu der in 500 cc Wasser aufgelösten Gelatine filtrirt, um nach Zusatz von 10 gr Pepton und 5 gr Kochsalz die gewünschte Reaction der kochenden Lösung herzustellen. Entsprechend einer am Topf angebrachten Marke wird das Ganze sodann auf einen Liter gebracht durch Eindampfen oder Nachfüllen von Wasser, so zwar, dass bei Erreichung der Marke alle Neutralisationspräcipitate ausgefallen sind.

Eine sehr weitgehende Ausnützung des Fleisches erreicht man auch, wenn das Fleisch ohne Wasserzusatz in einem verschlossenen Kolben etwa 4 Stunden dem kochenden Wasserbade ausgesetzt wird. Jetzt presst man die so behandelte Masse durch ein Colirtuch, und erhält, wenn man heiss durch ein nasses Filter filtrirt, einen tief orangefarbenen Extract, der für 2 Pfund Fleisch etwa 300—400 cc beträgt. Nach dem Erkalten ist das Ganze zu einer ziemlich festen Gallerte erstarrt, die ich in sterile *Erlenmeyer'sche* Kölbchen gebracht nach verschiedenmaligem Aufsieden und wieder Erstarrenlassen als feste Nährböden verwandte. Auch diese Masse wird nicht immer verflüssigt und fand ich z. B. im Leitungswasser des Laboratoriums einen Coccus, der auf derselben einen tiefdunkelgrünen Rasen bildete, ohne in die Tiefe zu wachsen.

Für die Filtration von Gelatine oder Agar-Agarlösungen bediente ich mich, wie es auch *Rosenbach* thut, fast ausschliesslich der Wattefiltration. *Rosenbach* nimmt das Filtriren noch im Dampfapparate vor; es ist dies jedoch wohl kaum nöthig, denn selbst hochprozentirte Agar-Agarlösungen filtriren aufs rascheste durch dicke in einen gewöhnlichen Glastrichter gelegte Schichten entfetteter Watte.

Mit einer Oese des Eiters wurden sodann in je 5 cc 1 % Fleischinfus-Pepton Agar-Agar 5 Verdünnungen behufs Anlegung von Plattenculturen vorgenommen, und zwar kamen an Stelle der völlig planen Glastafeln solche mit etwa 5 mm hoch umgeworfenen Rändern zur Verwendung. Diese Glaswännchen werden sternförmig übereinandergeschichtet unter einer Glasglocke sterilisirt und verbleiben auch bei der Beschickung in situ. Nivellir- ständer und Glasbänkchen sind bei diesem Verfahren vermieden, und die Gefahr etwaiger Luftinfection, welche vielleicht weniger zu directen Täuschungen Anlass geben, als die Sauberkeit des Arbeitens beeinträchtigen kann, ist wesentlich verringert.

In allen Culturanlagen entwickelte sich als einziger Mikro- organismus in ganz charakteristischer Weise der *Staphylococcus aureus*. Schon nach 24 Stunden hatten sich in den Impfstreichen der mit Hammelblutserum und F.-P. Agar-Agar beschickten Gläschen, welche bei 37° C im Brutofen gehalten worden waren, graugelbliche Colonien entwickelt, und ebendasselbe konnte man etwas später in den bei 25° C aufbewahrten Culturanlagen, am dritten Tage dann auch auf der bei 14—15° C Zimmertemperatur belassenen Gelatine beobachten. Nach etwa acht Tagen zeigten sich dann auf dem festgebliebenen Hammelblutserum und Agar-Agar dicke goldgelbe feuchtglänzende Rasen, während die Gela- tine von obenher gelblich verflüssigend, zwischen festem und flüssigem Theil einen tief orangefarbenen Satz aufwies.

Nach dem Neutralisiren siedet man einfach so lange, bis alle Neutralisationsprä- cipitate ausgefallen sind und die Flüssigkeitsmenge das gewünschte Maass, also etwa 1000 cc beträgt. Man kann jetzt ohne Weiteres die Flamme entfernen, denn die Wattefiltration erfolgt in kürzester Zeit, so dass ein störendes Erkalten nicht zu befürchten ist. Sieht man von einigen, durch die stets etwas mangelhafte und nie ganz vollständige Lösung des Agar-Agar hervorgerufenen Fehlerquellen ab, so erhält man auf diese Weise entschieden die bestmöglichen Concentrationsre- sultate der Nährlösungen. Scheut man den Watterverbrauch, so kann man auch durch Schwämme recht gut filtriren. In ein etwa 30 ctm langes 5—6 cm weites Glasrohr, das nach unten zu vielleicht bis auf 3—4 ctm ausgezogen ist, werden gut gereinigte nicht allzuengporige Schwämme gesteckt, welche nach dem Gebrauch jedesmal mit heissem Wasser gereinigt werden können. Sie halten sich lange brauchbar, wenn man sie nach der Reinigung gut lufttrocken werden lässt, und es vermeidet zur Abkürzung des Verfahrens sie in den Trockenschrank zu bringen, wodurch sie leicht zu hart werden. Das Abfüllen der Nährböden geschieht am besten mittelst sterilisirter Scheidetrichter, welche zwischen zwei Hähnen eine graduirte cylindrische Erweiterung haben, um so aufs bequemste mit genau ge- messenen Mengen die Reagensgläschen beschicken zu können.

Verhalten des Staphylococcus unter dem Mikroskop und zu verschiedenen Farbstoffen.

*Krause*¹⁾ hebt für die mikroskopische Betrachtung von Reinculturen des Staphylococcus aureus bei schwacher Vergrößerung eine ganz regelmässige und feine Körnung hervor, während das gleichzeitige Vorhandensein noch eines anderen aus dem Eiter zu züchtenden Coccus ein gestreiftes Aussehen bedingt, indem graugelbe mit weisslichen Streifen ziemlich regelmässig abwechseln. *Krause* hatte offenbar in jenem, das mikroskopische Bild in beschriebener Weise modificirenden Mikroorganismus den Staphylococcus albus vor sich, und legte ich desshalb auf Objectträgern Mischculturen von Staphylococcus aureus und albus an, um sie wie *K.* bei *Seib.* Obj. III Oc. 1. zu betrachten. Ich kann bestätigen, dass man auf diese Weise Bilder erhält, welche von denen einer Reincultur des Aureus sich auffallend unterscheiden, wenn an Stelle eines gleichmässig graugelben Rasens Colonien zur Beobachtung kommen, welche von weisslichen Zügen durchsetzt oft wie gesprenkelt anzusehen sind. Freilich, wenn man, ohne zu wissen was auf dem Objecttisch liegt, die Diagnose zu stellen versucht, so gelingt es nicht immer die Reincultur von der Mischcultur zu differenciren, jedenfalls aber spricht ein nicht durchaus gleichmässiges Aussehen für eine Mischcultur.

Sicher gestellte Reinzüchtungen des St. aureus zeigen unter Immersion jene zierlichen Bilder in fischrogen- oder weintraubenartiger Aneinanderlagerung eines zwischen 0,8 und 0,9 μ im Diameter messenden, kreisrunden — isodiametrischen — Coccus. Freilich verhalten sich, worauf auch schon *Rosenbach*²⁾ hinweist, nicht alle Culturen in der beschriebenen Weise, und hat jene Gleichmässigkeit in der Form, jenes numerische Ueberwiegen der Elemente einer mittleren Grösse nur für junge Culturen Geltung. Betrachtet man dagegen einige Wochen alte, vielleicht solche, in denen nach Erschöpfung des Nährbodens ein weiteres Wachsthum nicht mehr zu constatiren ist, so treten jene Formen, wie sie im mikroskopischen Bilde jüngerer Culturen die Regel waren,

1) *Krause.* Ueber einen bei der akuten infectiösen Osteomyelitis des Menschen vorkommenden Mikrooccus. Fortschritte der Medicin. 1884. No. 7. pag. 223.

2) *Rosenbach.* Mikroorganismen bei den Wundinfectionskrankheiten der Menschen. Wiesbaden 1884. pag. 50.

mehr und mehr anders aussehenden Organismen gegenüber zurück. Die isodiametrischen Coccen haben im Allgemeinen einen geringeren Durchmesser aufzuweisen, und finden sich neben zerfallenen Organismen grössere mehr ovale, oft mit seitlichen Einschnürungen versehene Gebilde sowie ausgesprochene Diplococcen. Es war diese Beobachtung nun bei Vergleich älterer und jüngerer auf Hammelblutserum, 5 % F. P. Gelatine oder 1 % Fleischextract Agar-Agar gezüchteten Culturen gemacht, und wenn neben diesen relativ gleichwerthigen Nährböden auch alle jene behufs Ausmittlung der einfachsten Kohlenstoff- und Stickstoffquellen manigfach variirten Nährsubstrate bezüglich des mikroskopischen Verhaltens der in ihnen zur Entwicklung gelangten Staphylococcen untersucht wurden, so konnte ermittelt werden, dass jene oben beschriebenen Formen lediglich mit dem Alter der Cultur in Zusammenhang stehen, oder noch genauer gesagt, dass sie zur Beobachtung kommen, sobald eine Wachsthumshemmung entweder durch Erschöpfung des Nährbodens oder in Folge sonstiger Verhältnisse eingetreten ist. Von der Qualität des Nährbodens sind sie nur insofern abhängig, als sie unter schlechteren Ernährungsverhältnissen früher eintreten werden, als unter solchen, welche eine langdauernde energische Fortpflanzung möglich machen, wie überhaupt die Beschaffenheit des Nährsubstrats auf die Form ohne jeden Einfluss ist, da z. B. Krüppelformen oder dergleichen unter keinerlei Verhältnissen constatirt werden konnten.

Es war oben bemerkt worden, dass die Grösse der isodiametrischen Coccen nicht stets genau dieselbe ist, sondern dass neben grösseren solche von geringerem Durchmesser zu finden sind. *Rosenbach*¹⁾ deutet alle jene Kleineren als jungen Nachwuchs sowohl in alten wie in jungen Culturen, während *Rodet*²⁾ dagegen die in älteren Culturen zu findenden kleineren Elemente als Involutionsformen auffasst, wenn er sagt: „Au changement dans l'état physique des cultures; à l'éclaircissement des bouillons correspond un changement microscopique intéressant: c'est une diminution des dimensions du coccus. Lorsque, après deux ou trois semaines, le bouillon est devenu presque entièrement limpide, le coccus paraissent (ocul 1 obj. 8, Verich) réduits à de simples

1) *Rosenbach*. l. c.

2) *Rodet*. *Revue de Chirurgie*. 1885. No. 8. pag. 648. De la nature de l'ostéomyélite infectieuse.

points sans dimensions appréciables; et il peut arriver, que, dans une culture qui primitivement s'était montrée très riche en beaux micrococcus, on ait de la peine à les retrouver avec le même grossissement."

Für meinen Theil möchte ich mich der Ansicht *Rosenbachs*¹⁾ anschliessen, und alle jene, sowohl in alten wie in jungen Culturen zu findenden kleinen isodiametrischen Coccen als junge Elemente auffassen. In jungen Culturen finden wir eben jene kleinen Organismen weniger, weil sie den noch guten Ernährungsverhältnissen entsprechend schnell auswachsen, in alten überwiegen sie deshalb an Zahl, weil die ausgewachsenen Organismen schneller zerfallen, als die jungen Elemente zu ihrer definitiven Grösse gelangen. Ganz abgesehen übrigens davon, dass man bei Involutionsprozessen anderer Zellen kaum ein Analogon für eine derartige concentrische Schrumpfung finden dürfte, so spricht schon die gute Färbungsmöglichkeit jener kleinen Coccen gegen einen retrograden Prozess.

In jenen grossen ovalen Gebilden, den Bisquitformen und den Diplococcen sehen wir weiterhin den Vermehrungsmodus illustriert. Es scheint sich übrigens jene Diplococcenbildung schon sehr frühe anzulegen, wovon man sich überzeugen kann, wenn es gelingt, eine zarte Färbung, zu der sich am besten das Methylenblau zu eignen scheint, herauszubringen. Man beobachtet sodann schon in jenen noch isodiametrisch erscheinenden Coccen selbst mittlerer Grösse eine Diplococcenanlage, welche bei einigermaßen stärkerer Färbung überaus leicht übersehen werden kann.

Weiterhin ausgehend von der Thatsache, dass die Verwandtschaft der Farben zu gewissen Elementen den Färbungen den Werth chemischer Reactionen verleiht, wurden eine Reihe verschiedener Farbstoffe unter vielfach variirten Bedingungen angewandt, so zwar, dass soweit als möglich für jeden derselben alkoholische wie wässrige Lösungen verschiedener Concentrationen bei veränderter Reaction, Temperatur und Einwirkungs-dauer zur Verwendung kamen. Ergaben sich nun auch trotz manigfacher Modificationen keine Resultate, welche vor der Hand von besonderer Wichtigkeit erschienen, so könnte aber vielleicht schon die Aufstellung einer Scala für einen eventuellen Vergleich ein gewisses Interesse beanspruchen. Die entschieden schönsten

¹⁾ *Rosenbach*. l. c.

und auch gleichwerthige Färbungen geben von den basischen Anilinfarben Gentiana-, Methylviolett, Rubin, Safranin und Dahlia sowie das Methylenblau, und sind sie auch am geeignetsten die Diplococcenbildung zur Anschauung zu bringen, wenn man nur den hiezu nöthigen zarten Farbenton trifft, denn jede intensivere Färbung verdeckt allzuleicht jene feinen Trennungslinien. Eine gute und distincte Färbung geben dann weiter neben Bismarkbraun und Vesuvin, und vielleicht noch etwas besser als diese beiden, Malachitgrün, Chrisoidin und Aurantia in concentrirter wässeriger unter Erwärmen hergestellter Lösung. Anzureihen wäre hier auch das Methyleosin und vor Allem das gelbliche Eosin, welches letzteres in gesättigter, unter Erwärmen hergestellter Lösung nach etwa viertelstündiger Einwirkung eine recht brauchbare distincte Färbung erkennen lässt. Haematoxylin und das saure Haematoxylin, welche beide gleichwerthige Färbung gestatten, bilden den Uebergang zu einer weiteren Farbstoffgruppe, welche zum Theil sehr mässig, zum Theil schlecht oder gar nicht färben. Das erstere gilt für Bordeauxroth, Crocein, Methylgrün, Indulin und Helianthin, während mit Anilingelb, Naphtholgelb, Pikrin-Anilinblau und Pikrin-Nigrosin — diese beiden letzteren nach dem Rezept von *Strasburger* — eine Färbung der Coccen selbst nicht möglich erscheint. Ein gleiches gilt für das einfache Nigrosin, für Jodgrün, Alizarinblau und Goldorange.

Von Carminfarben kamen zur Verwendung: Alauncarmin nach *Grenacher*, Saurer Carmin nach *Schweiger-Seidel*, Lithioncarmin, Pikrocarmin nach *Weigert*, Saurer Alkoholcarmin nach *Grenacher*, *Bealé'sche* Carminsolution, *Gerlachs* Ammoniakcarmin, *Grenacher's* Boraxcarmin und Kochenille Alaunlösung. Alle diese Farben färben entweder gar nicht, oder erst nach sehr langer Einwirkung, und auch dann noch nicht zum Besten. Am meisten verwendbar erscheint noch das Pikrocarmin wie es auch *Ribbert*¹⁾ verwandte, wenn er die in *Müller'scher* Flüssigkeit und Alkohol gehärteten coccenhaltigen Schnitte mit Pikrocarmin färbte, um sie nachher mit Salzsäure-Glycerin zu behandeln.

Für die isolirte Färbung der Coccen in Schnitten hat sich, wie auch schon *Krause* hervorhebt, die *Gram'sche* Methode ausserordentlich bewährt, welche für die meisten Fälle ohne Vor- oder

¹⁾ *Ribbert*. Ueber experimentelle Myo- und Endocarditis. Fortschritte der Medicin. 1886. No. 1. pag. 6.

Nachfärbung Anwendung fand. Färbt man einen nach *Gram* behandelten Schnitt mit Carmin nach, oder tingirt erst mit Pikrocarmin, um jetzt mit Anilinwassergentianaviolett nachzubehandeln und in Alkohol zu extrahiren, so erhält man prachtvolle Bilder, in denen sich die blauen Coccen vom rothen oder gelben Gewebe scharf abheben. Es eignen sich jedoch derartige Doppelfärbungen nicht recht für Untersuchungszwecke, wenn es darauf ankommt, möglichst alle vorhandenen Mikroorganismen zu sehen, da eine grosse Anzahl derselben sich der ihnen zugedachten Färbung entzieht. Ich habe etwa dreihundert Serienschnitte einer Niere zur Hälfte nach *Gram* gefärbt gelassen, zur Hälfte noch mit Carmin nachgefärbt, und bei ihrer Untersuchung gefunden, dass die Doppelfärbung durchgehends auffallend weniger Coccen blaugefärbt zeigte. Eine besondere Affinität der Coccen zu Farbstoffen lässt sich also nach allen diesen Untersuchungen nicht auffinden und wenn wir auch den basischen Anilinfarben den Vorrang einräumen müssen, so sind auch saure Anilinfarben verwendbar wie von den Nitrokörpern Aurantia, und erscheint es immerhin auffallend, wenn das zu den Fluorescinen gehörige Eosin, ein sonst für Coccenfärbung kaum angewandter Körper, eine distincte Färbung erlaubt.

Was schliesslich das Verhalten der gefärbten Coccen den verschiedenen Extractionsmitteln gegenüber betrifft, so sollen die Bestimmungen, in welcher Zeit ein bestimmtes Extractionsmittel ein auf bestimmte Art gefärbtes Präparat eben zu entfärben im Stande ist, anderweitig verwerthet werden, und möchte ich hier nur erwähnt haben, dass eine ganz besondere Energie, mit welcher die Coccen die eine oder die andere Farbe diesem oder jenem Extractionsmittel gegenüber festhalten, eigentlich nicht constatirt werden konnte.

Abschnitt II.

Lebensbedingungen.

Capitel I.

Verhalten zum Licht.

Um die eventuelle Einwirkung des Sonnenlichts auf die Entwicklung des *Staphylococcus* kennen zu lernen, wozu ja die Beobachtung *Engelmanns*, dass sich eine grüne Bacterienart im Lichte bei Sauerstoffmangel anhäuft, sowie die an der *Beggiatoa roseo-persicina* *Zopfii* gemachten Erfahrungen besonders aufzufordern schienen, wurde eine Reihe verschiedener Versuche ausgeführt.

Von einem auf 1% F. P. Agar-Agar innerhalb von 10 Tagen gezogenen, dicken goldgelben Rasen des *Staphylococcus* wurden 20 mit je 7 cc 5 % schwach alkalischer F. P. Gelatine beschickte gleichweite Reagensgläschen geimpft, um sie immer zu je fünf in verschiedene Beziehungen zum Sonnenlicht zu bringen.

Damit man nun nicht etwa durch eine verschiedene Länge des Impfstichs oder durch zu erhebliche Differenzen im Auftragen des Impfmateri als getäuscht werde, wurde anstatt einer spitzzulaufenden Impfnadel ein Platindraht verwandt, welcher an dem einen Ende eine kleine kreisrunde Scheibe von zwei Millimeter Durchmesser trug. Dieses Scheibchen wurde nun auf die Oberfläche der Mutterkultur einfach aufgesetzt bei möglichster Vermeidung jedes tieferen Einsenkens, um unter denselben Cautelen die Oberfläche der Gelatine zu inficiren. Auf diese Weise erzielt man gleich grosse Impfkreise, und da kein Gläschen zur Verwendung kam, welches irgendwie durch Gelbfärbung im Impffleck auffiel, so war auch nach Möglichkeit für eine gleiche Vertheilung des Impfmateri als Sorge getragen. 20 so hergerichtete Gläschen wurden nun in 4 Gruppen zu je fünf getheilt. Gruppe I. kam in einen geschwärzten, gegen jeden Lichtstrahl gut abgeschlossenen Kasten. Gruppe II. wurde in einen Behälter ge-

stellt, dessen doppelte gläserne Wandung eine Lösung von chromsauren Kali enthielt, sodass nur die violetten Lichtstrahlen zu den Culturen Zugang hatten, während bei Gruppe III. vermittelt einer Lösung von Kupferoxydammoniak nur die gelben Strahlen einwirken konnten. Gruppe IV. endlich wurde frei in einem Reagensgläschengestell placirt. Sämmtliche Culturanlagen wurden senkrecht stehend gleichweit vom Laboratoriumsfenster entfernt aufgestellt, so zwar, dass einer eventuellen früheren Beschattung der einen oder der anderen Gruppe vorgebeugt war. Die Temperatur wurde für alle Fälle zwischen 14 und 16° C gehalten. Nach 10 Tagen wurden die Culturen besehen, und zeigte sich für alle ein durchaus gleichmässiges Wachsthum in gleich tiefgehender Verflüssigung der Gelatine und gleicher Intensität der Färbung des zwischen festem und flüssigem Theil des Nährbodens befindlichen Sedimentes. Obwohl nun diese Versuche des Oefteren wiederholt wurden, so zeigten sich doch niemals irgend welche Differenzen im Wachsthum, und ergab sich auch bei einer 4 Monate später vorgenommenen Abimpfung, dass trotz dieses langen Belassens in den verschiedenen Beziehungen zum Sonnenlicht allen Culturen eine gleiche Wachthumsenergie gewahrt war. Auch im mikroskopischen Bilde und im Verhalten zu Farbstoffen konnten zu keiner Zeit irgend welche Beobachtungen gemacht werden, die eine Gruppe einer anderen gegenüber differencirt hätten.

Capitel II.

Verhalten zur Temperatur.

Schon bei der ersten Culturanlage aus dem Eiter, bei welcher Gelegenheit sogleich verschiedene Temperaturen berücksichtigt worden waren, hatte sich gezeigt, dass die bei 37° C gehaltenen Agar-Agar und Hammelblutserumgläschen eine kräftigere Entwicklung beobachten liessen, als die bei 25° C oder die bei Zimmertemperatur aufbewahrten. Waren nun für sämmtliche Gruppen die Ernährungsbedingungen dieselben, so musste, sollten nicht die Differenzen im Wachsthum einem ungleichen Auftragen des Impfstoffes zugeschoben werden, der Grund hierfür in den Temperaturverhältnissen liegen, und es kam jetzt darauf an, hierüber näheren Aufschluss zu bekommen, um nach beiden Seiten hin

die Wachstumsgrenzen zu bestimmen und das Temperaturoptimum zu finden.

Als Impfmateriel dienten für's Erste 8 Tage alte, auf 1 % F. P. Agar-Agar gezüchtete Culturen, als Nährboden Blutserum in *Löffler'scher* Modification¹⁾ und zwar wurde für möglichst gleich lange und möglichst gerade Impfstriche sowie für gleichmässiges Auftragen des Impfstoffes Sorge getragen.

Je drei Gläschen wurden Temperaturen von 25°, 30°, 35° und 40° C ausgesetzt, und zeigten die bei 35° C gehaltenen Culturen entschieden die schnellste und kräftigste Entwicklung. In einer zweiten Versuchsreihe, für welche ein gleichwerthiges Ausgangsmateriel wie der gleiche Nährboden gewählt worden war, wurden je drei Gläschen Temperaturen von 34°, 36°, 38° C ausgesetzt — mit gleichwerthigem Resultat. Wenn nun bei öfterer Wiederholung der Versuche die zwischen 34 und 38° C gelegenen Temperaturen stets das üppigste Wachstum zu veranlassen im Stande schienen, so wäre wohl schon ein Schluss bezüglich des Temperaturoptimum gerechtfertigt, es musste jedoch noch eine Reihe von Untersuchungen ausgeführt werden, um zu constatiren, ob nicht bei höherem Alter der Mutterkultur oder auf anderen Nährböden die lebhafteste Vermehrung bei anderen Temperaturen stattfindet.

An Stelle der 8 Tage alten Ausgangscultur kamen jetzt solche von 6 Wochen 3, 5 und 8 Monaten zur Verwendung, welche sämmtlich von ein und demselben Osteomyelitisfall stammend als 4 Generation gezüchtet waren, für alle Reihen jedoch ergab sich ein Temperaturoptimum in der Breite von 34—38° C. Ein gleiches Ergebniss wird notirt als eine wenige Tage alte, als erste Generation aus osteomyelitischen Eiter gezüchtete Cultur und eine 9 Monate alte, durch viele Generationen fortgepflanzte als zu vergleichendes Impfmateriel herangezogen wurden. Das Temperaturoptimum erleidet also keine Verschiebung, und ist die Zeit, welche seit der Aufzucht aus dem Thierkörper oder seit der letzten Uebertragung auf frischen Nährboden verstrichen ist, ohne jeden Einfluss.

Freilich, altes Ausgangsmateriel braucht längere Zeit zum

¹⁾ Ein Theil Fleischinfus — 1 % Pepton — 1 % Traubenzucker — 0,5 % Kochsalz — gekocht, mit Natriumcarbonat neutralisirt, sterilisirt, und zu 3 Theilen Blutserum hinzugesetzt, discontinuirliches Sterilisiren und Erstarren bei 65° C.

sichtbaren Heranwachsen als junges, Thatsachen, welche späterhin ihre Würdigung finden sollen, aber beide zeigen in ein und derselben Temperaturbreite die beste Entwicklung.

Als weitere Frage war nun zu beantworten, ob die Beschaffenheit des Nährbodens ein das Temperaturoptimum bestimmender Factor sei, und wurden zu diesem Zweck Concentration und Nährwerth der Substrate verschiedentlichst variirt bei öfterer Aenderung der Reaction.

Die für diese Untersuchungen dienenden Nährboden waren folgende:

- 1) Kartoffelscheiben.
- 2) $\frac{1}{2}$. 1. 2. 3 % F. P. Agar-Agar neutraler Reaction.
- 3) $\frac{1}{2}$. 1. 2. 3 % F. P. Agar-Agar neutralisirt mit Na_2CO_3 und nachherigen Zusatz von:
 - a) Na_2CO_3 — 0,09 % — 0,28 % — 0,61 % — 0,83 %.
 - b) Citronensäure 0,019 % — 0,09 % —
 - c) Salpetersäure 0,01 % — 0,03 % — 0,05 %.
- 4) Aqua destillata mit Zusatz von:
 - a) 0,5 % — 1,0 % — 2 % Liebig'schen Fleischextract Neutral.
 - b) 0,5 % Liebig und 1,0 % — 2,0 % — 5,0 % Trauben-, Milch- oder Rohrzucker. Neutral.
 - c) $\frac{1}{2}$ % — 1 % Kreatin.
 - d) $\frac{1}{2}$ % — 1 % Kreatin mit Zusatz von 1 % — 5 % Traubenzucker.

Es resultirten auf diese Weise 64 verschiedene Nährböden welche Berücksichtigung zeigen, bezüglich der Concentration, der Reaction und des Nährwerthes.

Zu je drei wurden die verschiedenen Substrate nach ihrer Inficirung, wie bei den mit Blutserum gemachten Versuchen den verschiedenen Temperaturen ausgesetzt und es zeigte sich auch hier, dass die bei Körpertemperatur gehaltenen die schnellste und beste Entwicklung aufwiesen.

Er führte übrigens die Beobachtung der Wachstumsenergie in den verschiedenen flüssigen Nährböden zu einer eigenen vielleicht brauchbaren Methode.

Es musste auffallen, dass geringe Wachstumsunterschiede nicht mit Sicherheit durch das blosse Ansehen bestimmt werden konnten und schlug ich deshalb folgendes Verfahren ein.

Möglichst gleichweite aus gleich dickem und weissem Glase

gefertigte Cylinder werden mit 7 cc einer Lösung beschickt, welche in destillirten Wasser enthielt 0,5 % Liebig'schen Fleisch-extract, 5 % Traubenzucker, Magnesiumsulphat, Kaliumphosphat und Chlornatrium je 0,2 %. Nach der Impfung wurden je drei Gläschen immer mit noch einem Controllgläschen Temperaturen von 25°, 35° und 38° für 5, in einer anderen Versuchsreihe für 8 Tage ausgesetzt. Nach Ablauf dieser Zeiten, waren die infi-cirten Gläschen intensiv getrübt und es wurde jetzt mit einer graduirten Bürette soviel von der Controllflüssigkeit zugesetzt, bis in allen die Controllfarbe erreicht war. Es lassen sich auf diese Weise Wachstumsunterschiede constatiren, die man aus der Intensität der Trübung oder der Dicke des Bodensatzes nicht hätte schliessen können. Freilich ist diese Methode nur für durchsichtige Flüssigkeiten anzuwenden und ist sie z. B. für Glycogenlösungen und dergleichen nicht verwendbar.

Um das Temperaturmaximum zu bestimmen, wurden Reagensgläschen mit je 7 cc einer Lösung von 1 % Liebig'schem Fleisch-extract und 2½ % Traubenzucker beschickt, um nach der Inficirung Temperaturen von 40°, 42° und 44° C ausgesetzt zu werden. Bei öfterer Wiederholung der Versuche ergaben sich nicht ganz gleichmässige Resultate, und wenn auch bei 44° C niemals eine Vermehrung beobachtet wurde, so waren für 42° C die Ergebnisse wechselnd, wie sie im Folgenden veranschaulicht werden.

Versuch. No.	Herkunft des Impfmateri-als.	3 Gläschen 42° C. Resultat.	3. Controllgläschen bei Zimmertemp. Resultat.
I.	5 Tage alte erste Generation aus osteo-myelitischem Eiter gezüchtet.	3 positiv.	3 positiv.
II.	14 Tage alte erste Generation aus osteo-myelitischem Eiter gezüchtet.	2 positiv.	3 positiv.
III.	10 Tage alte fünfte oder sechste Genera-tion (5tägige Ueberimpfung) aus einer Bursitis purulent. trochant. maj. gezüchtet.	3 positiv.	3 positiv.
IV.	60 Tage alte erste Generation aus osteo-myelitischem Eiter gezüchtet.	3 positiv.	3 positiv.
V.	71 Tage alte (Generation unbekannt) aus osteomyelitischem Eiter gezüchtete Cultur.	negativ.	3 positiv.
VI.	3 Monat alte Cultur (Generation unbekannt, Nachkömmling der <i>Becker'schen</i> Coccen).	1 positiv.	3 positiv.
VII.	5—6 Monat alte von <i>Becker</i> stammende Cultur.	negativ.	2 positiv.

In der vorstehenden Tabelle habe ich die Reihenfolge so weit als möglich nach dem Alter der zur Verwendung kommenden Muttercultur geordnet, worauf anfangs kein Gewicht gelegt worden war. Die Resultate sind nun freilich nicht ganz gleichmässig, lassen aber vielleicht doch gewisse Schlüsse zu, dass nämlich mit dem Alter der Cultur in der Fortpflanzungsfähigkeit Abschwächungen eintreten.

*Rodet*¹⁾ fand in zwei Fällen bei 41° keine Entwicklung mehr, und hatte jedoch eine solche sofort Statt, als die Culturen 31° und 34° C ausgesetzt wurden. Andererseits konnte er sechs Generationen bei 41—42° züchten, und gelang es ihm sogar bei zweitägiger Uebertragung auf frische Nährböden 16 Generationen bei 43—44° zu cultiviren, bei Temperaturen also, die für meine Versuche niemals eine Fortpflanzung zugelassen hatten. Warum in letzter Instanz nun derartige Differenzen in den Resultaten vorkommen, das freilich vermag ich nicht zu beantworten. Wir haben es eben mit Lebewesen zu thun, für die ein strenger Schematismus nicht aufzustellen ist.

Bei 12° C ist das Wachsthum sehr verlangsamt, sodass etwa 10 Tage alte Culturen ein Entwicklungsstadium aufwiesen wie eine etwa 3 Tage alte bei 20° C gehaltene. Zwischen 5 und 6° C konnte keine Entwicklung mehr beobachtet werden, während für 8—9° C. wieder schwankende Resultate notirt werden mussten, so zwar, dass wiederum ältere Culturen bei niederen Temperaturen schwerer fortzupflanzen sind.

Mit Berücksichtigung der *Rodet*'schen Versuche würde sich also für den *Staphylococcus* eine Wachsthumsbreite von + 6° bis + 44° C ergeben bei einem Temperaturoptimum von + 34° bis + 38° C.

Während also das Temperaturoptimum stets dasselbe bleibt, gleichviel von welcher Muttercultur man ausgeht und mit welchem Nährboden man experimentirt, so rücken Temperaturmaximum und Minimum um so näher zusammen, je älter die Muttercultur ist.

Um übrigens bei Mangel von mehreren eingestellten Thermostaten sich in kurzer Zeit ein annäherndes Urtheil über Temperaturoptimum und Maximum zu verschaffen, lohnt es sich vielleicht folgendes Verfahren zu versuchen.

Ein etwa ein bis zwei Meter langes, 7—10 Ctm weites Glasrohr wird senkrecht an einen Retortenständer geschraubt, sodass

¹⁾ *Rodet* l. c.

es nach unten zu auf einem über einem Dreifuss liegenden Drahtnetz aufsitzt, unter welchem sich eine constante Wärmequelle befindet. In verschiedene Höhen des Glasrohrs werden Thermometer in dasselbe hineingesenkt, und der ganze Apparat in einem vor Zugluft geschützten und möglichst gleich niedrig temperirten Orte, einem Keller oder dem Gaszimmer des Laboratoriums aufgestellt. In den verschiedenen Höhen bekommt man sodann verschiedene ziemlich gleich bleibende Temperaturen, deren Constanz man noch dadurch erhöhen kann, dass man in den unteren Theil des Rohres einen die Wärme gleichmässig abgebenden Körper, ein Stück Porzellan oder etwas Glaswolle bringt. An Fäden werden sodann die geimpften Reagensgläschen in die Höhe der Thermometerkugeln herabgelassen und befinden sich somit unter verschiedentlich abzustufenden Temperaturen. Treten nun auch mitunter kleine Schwankungen auf, so bleiben doch die relativen Verhältnisse für die verschiedenen Höhen gewahrt und gelang es mir, den oberen und unteren Theil des Rohres in 35° C Differenz zu erhalten. Bei dem primitiven Material macht freilich das erste Einstellen eine gewisse Mühe, ist es aber gelungen, dann orientirt auch ein Blick auf die exponirten Culturen über den für genaue Versuche einzuschlagenden Weg.

Capitel III.

Die Nährstoffe des Staphylococcus

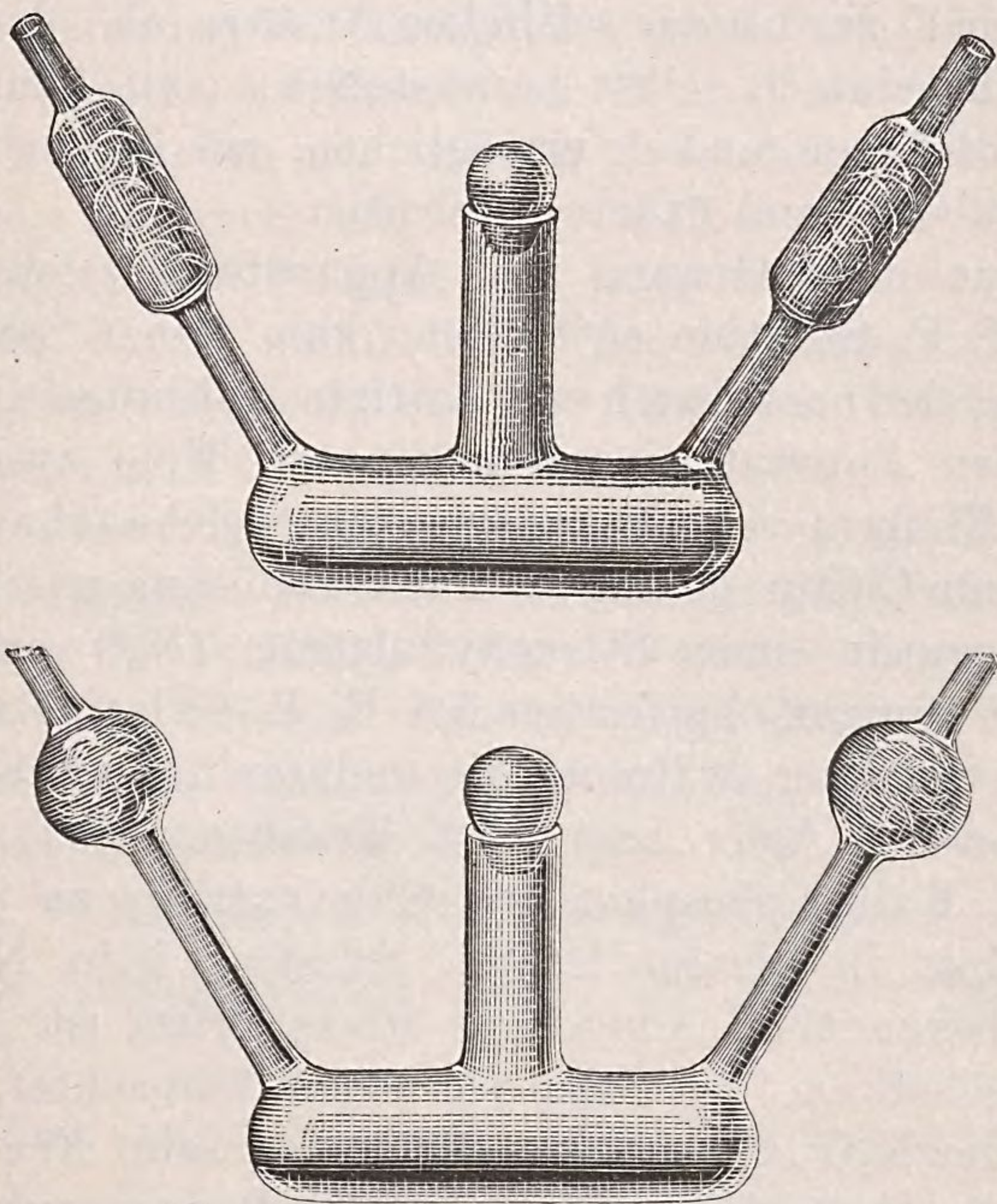
a) Aufnahme von Nährstoffen aus der Atmosphäre und das Verhalten zum freien Sauerstoff.

Sahen wir bisher den *Staphylococcus aureus* auf Bouillon, Blutserum und den verschiedenen Fleisch-Pepton Gelatinen Vegetationen entfalten, so ergiebt sich von vornherein der Schluss, dass wir es mit einem Mikroorganismus zu thun haben, der zu seinem Aufbau und zur Erhaltung des Körperbestandes hochconstituirte Körper sehr wohl zu verwerthen im Stande ist. Liessen sich dann weiterhin für diese verschiedenen Nährböden Differenzen im Wachsthum constatiren, so treten wir einem Urtheil über den verschiedenen Nährwerth der gegebenen Substrate und über die erforderlichen Nährstoffe schon näher. Freilich ist es hiermit nicht möglich chemische Daten zu geben, wenn wir es mit

so complicirten Nährmedien zu thun haben und mussten nunmehr eine Reihe anderer Versuche angestellt werden, um über die möglichen C.- und N.-Quellen wie über das Verhalten zum Sauerstoff, namentlich zum freien Sauerstoff, so wie über den Werth verschiedener Aschenbestandtheile des Nährbodens Anhaltspunkte zu gewinnen.

In erster Linie beschäftigten sich die Versuche mit der eventuellen Aufnahme von Nährstoffen aus der Atmosphäre, und mit der Frage, in wie weit die Zusammensetzung dieser letzteren überhaupt von Einfluss auf das Wachsthum sein kann.

Aus verschieden weiten Glasröhren wurden kleine Apparate gefertigt, wie sie nebenstehende Figur illustriert.



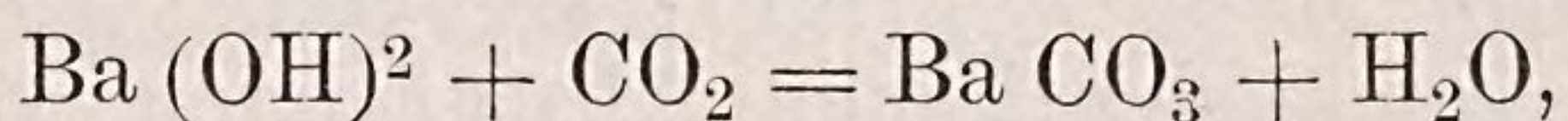
Nach sorgfältiger Reinigung der Apparate wurden die Glaskugeln oder die cylindrischen, seitlich angesetzten Erweiterungen sowie der mittlere Tubus, wie die Zeichnungen darstellen sollen, mit Watte verstopft, um das Ganze in trockener Hitze zu sterilisiren. War dies geschehen, so wurde durch den mittleren Tubus der Nährboden eingefüllt, um diesen wiederum noch durch öfteres Aufkochen absolut keimfrei zu machen, sodass also die vorbereitende Behandlung der Apparate ihr Analogon findet in den einfachen Hand-

griffen, wie sie für Herstellung von Reagensglas-Reinkulturen ge-
läufig sind. Nachdem für eine möglichst gleichmässige Auftragung
eines gleichwerthigen Infektionsmaterials Sorge getragen war,
wurde der mittlere Tubus durch eine festschliessende Gummikappe
gasdicht gemacht, was man vielleicht noch sicherer und leichter
erreicht, wenn man den verschliessenden Wattepfropf nach ober-
flächlichem Abbrennen tiefer stösst, um sodann über ihm den Tubus
abzuschmelzen. Der eine seitliche Ansatz der Apparate wird jetzt
mit dem Gasometer verbunden, und kann man nun entweder
wieder die Cultur unter dem Einfluss des über sie hinwegströ-
menden Gases belassen, oder aber man schmilzt, wenn man der
Verdrängung aller atmosphärischen Luft aus dem Apparate sicher
sein kann, auch die beiden seitlichen Ansätze ab. Es sind diese
Apparate sehr einfach selbst herzustellen; man kann sie even-
tuell öfters benützen, und sie ermöglichen, wie ich mich überzeugt
habe, ein sauberes und exactes Arbeiten.

Für eine erste Gruppe von Apparaten, welche als Nähr-
boden 5% F. P. Gelatine enthielten, kam reiner Sauerstoff zur
Verwendung, der noch durch concentrirte Kalilauge geleitet war,
ehe er in den Apparat eintreten konnte. Eine zweite Gruppe
wurde dem Einfluss von CO_2 ausgesetzt, welche, ehe sie aus dem
Gasometer zur Cultur gelangte, eine Sodalösung passiren musste.
Gruppe III wurde einem Stickoxydulstrom (N_2O) exponirt, und
zwar kam in einigen Apparaten 5% F. P. Gelatine als Nährbo-
den zur Verwendung, während die anderen in neutralem distil-
lirten Wasser 1% Agar Agar. 5% Traubenzucker und Magne-
siumsulphat, Kaliumphosphat und Chlornatrium zu je 0,1% ent-
hielten, sodass in diesem letzten Substrat kein N. enthalten
war, da ja bekanntlich Agar-Agar stickstofffrei ist. Wurde also
hier ein Wachsthum des *Staphylococcus* beobachtet, so musste
der N aus der N_2O Atmosphäre genommen sein. Für sämtliche
Versuchs- wie Controllapparate war die Temperatur gleich, und
zwar der des Zimmers entsprechend. Unter dem Einfluss der
einfachen atmosphärischen Luft, also in den Controllgläschen,
entwickelten sich sehr bald um die Impfkreise kleine napfförmige
Verflüssigungen, auf deren Spiegel sich eine kleine orangefarbene
Coccenmembran schwimmend erhielt. Die Kohlensäure sowie das
Stickoxydul liessen keinerlei Wachsthum zu, und erst als die
genannten beiden Gase durch atmosphärische Luft ersetzt wur-
den, entwickelten sich von den Infektionsstellen ausgehend orange-

farbene Colonien. Den entschieden günstigsten Einfluss auf die Culturanlagen übte der Sauerstoff aus. Alle von O durchströmten Apparate zeigten schon nach kürzester Zeit einen Vorsprung den Controllen gegenüber, da sowohl die Verflüssigung des Nährbodens eine ausgedehntere war, als auch sofort die reichliche Bildung eines intensiv orangefarbenen Pigments auffallen musste, wodurch wiederum ein Beweis für die Ansicht *Birch-Hirschfeld's* gebracht erscheint, dass die Pigmentbildung bei den Mikroorganismen zum Sauerstoff der Luft in Beziehungen steht. Wie sehr nun aber auch der freie Sauerstoff eine lebhafteste Vermehrung des *Staphylococcus* begünstigen kann, so ist andererseits die durchaus nothwendige Menge eine zum mindesten minime da eine Fortpflanzung in Nährböden möglich ist, für welche durch sterilisirtes säurefreies Olivenöl der Contact mit der atmosphärischen Luft aufgehoben ist. Ebenso vermehren sich die *Staphylococci*, wenn ich auch aus einem Kölbchen, in welchem sich inficirte Nährgelatine befindet, die Luft auspumpe, um die neuhinzutretende durch alkalische Pyrogallolösung zuführen, wodurch doch der Sauerstoffgehalt der über dem Nährboden stehenden Luft fast auf Null reducirt werden kann.

Was die Gasabgabe betrifft, welche sich mit Hülfe der beschriebenen Apparate ebenfalls sehr leicht controlliren lässt, da man ja nur an die seitlichen Ansätze Vorlagen mit den betreffenden Reagentien zu bringen braucht, so ist CO_2 und NH_3 als Umsetzungsprodukt zu constatiren, wenn die Cultur auf Eiweiss oder F. P. Gelatinenährböden vegetirt. Man erhält hierbei:



während das Ammoniak mit Hülfe von *Nesslers* Reagenz nachzuweisen ist.

b) Kohlenstoff- und Stickstoffquellen.

Ehe ich nun genauer auf die Schilderung des Gaswechsels unter bestimmten Bedingungen übergehe, d. h. ehe ich die Veränderungen der über der Cultur stehenden Atmosphäre, also die eingehende Gasanalyse bespreche, will ich noch die für ein Wachstum nöthige Beschaffenheit des Nährbodens erörtern. Vor Allem kommt es hierbei darauf an, diejenigen einfachsten Stoffe zu ermitteln, welche C und N zu liefern im Stande sind, und wurden zu diesem Zweck in erster Reihe Ammoniak, Salpetersäure und Cyanverbindungen einer Prüfung unterzogen.

Ammoniakverbindungen.

Für eine erste Versuchsreihe diente als Nährboden eine Lösung, welche in neutralem sterilisirtem destillirten Wasser enthielt:

Weinsaures Ammoniak	0,5 %.
Magnesiumsulphat	0,1 %.
Kaliumphosphat	0,1 %.
Chlornatrium	0,1 %.

und wurden 10 Reagensgläschen mit je 7 cc obengenannter Mischung beschickt. Fest verschlossen blieben die Gläschen 3 Tage lang im Wärmekasten stehen um die Keimfreiheit auf diese Art constatiren zu können, da ja ein mehrmaliges Aufkochen den Ammoniakgehalt in störender Weise alterirt haben würde. Die klar gebliebenen Gläschen wurden nun von einer 5 Tage alten Agar-Agarcultur inficirt, nachdem deren Fortpflanzungsfähigkeit durch Uebertragung auf frische 5 % F.-P.-Gelatine erwiesen war. In einer zweiten und dritten Versuchsweise wurde für je 10 Gläschen das weinsaure Ammoniak durch essig- oder kohlensaures ersetzt, während die sonstigen Anordnungen genau in gleicher Weise durchgeführt wurden. Selbst nach 8 Wochen war in keiner der 30 Culturanlagen irgendwelche Vermehrung des eingebrachten Impfstoffes zu bemerken, und hatten die Gläschen seit der Inficirung ihr klares Aussehen durchaus nicht verändert. Ein Gleiches musste verzeichnet werden, als die Concentration der Nährmedien bezüglich der Ammoniakverbindungen und Aschenbestandtheile verschiedentlich variirt wurden. Ersetzte ich dann weiterhin die Ammoniakverbindungen durch Asparagin in verschiedentlichen Abstufungen von 0,3—1 % so blieben die Gläschen ebenfalls klar, so dass auch dieser Körper nicht dem Staphylococcus als Kohlenstoff-Stickstoffquelle dienen kann.

Um nun zu eruiren, ob wenigstens der N bedarf aus NH_3 oder Asparagin entnommen werden kann, kamen Lösungen zur Verwendung, welche als constanten Stamm enthielten:

Destillirtes steril. neutr. Wasser	
Traubenzucker	10 %.
Magnesiumsulph.	0,1 %
Kaliumphosphat.	0,1 %
Chlornatrium	0,1 %

während verschiedene Ammoniakverbindungen in Abstufungen von 0,2—0,8 %, Ammon. oxal., Ammon. nitr., bernstein- und weinsaurem

Ammoniak immer zu je 10 Reagensgläschen hinzugegeben wurden. In keinem der achtzig Culturanlagen aber konnte eine Vermehrung constatirt werden, und ebenso geschah es als für je 10 Gläschen der Stammlösung Asparagin zu 0,3 und 1 % hinzugefügt war.

Salpetersäure- und Cyanverbindungen.

Zur oben angeführten Traubenzucker-Salzlösung wird wiederum für je 10 Gläschen Kali nitricum und Cyankali zu 0,2 bis 0,8 und 1 % hinzugesetzt. In keinem der sechzig Gläschen konnte eine Entwicklung beobachtet werden, obwohl, wie controllirende Plattenverfahren beweisen, entwicklungsfähige Staphylococcen in den Lösungen sich hielten. Aendere ich nun auch das Menstruum, indem anstatt des einfachen destillirten Wassers 1 %, mit Na_2CO_3 neutralisirtes Agar-Agar gewählt wird, so bleibt trotz Hinzufügung dieser zweiten Kohlenstoffquelle die Impfung resultatlos.

Harnstoff und Kreatin.

Um die Beziehungen des Harnstoffs zum Wachsthum der Staphylococcen kennen zu lernen, wurde gewissermassen als Vorversuch klarer schwach sauer reagirender eiweiss- und zuckerfreier Menschenharn in kleinen Kölbchen sterilisirt, um ihn sodann mit einer Reincultur zu inficiren. Schon nach kurzer Zeit war der Harn trübe geworden und hatte in ihm, wie diesbezügliche Untersuchungen ergaben, eine reichliche Vermehrung der Coccen stattgefunden. Dabei war der Harn in seiner sauren Reaction unverändert geblieben und konnte in Folge dessen die Vermuthung aufkommen, dass der vorhandene Harnstoff von den Staphylococcen unangetastet geblieben sei, während andere Körper das Nährmaterial angegeben haben. Der Beweis für diese Ansicht ist nun in der That auch leicht zu erbringen, wenn der Staphylococcus in einer Traubenzucker-Salz-Harnstofflösung nicht gedeiht. Diese Erfahrungen nun führten auf einen dem Harnstoff nahe stehenden Körper, auf das Kreatin, welches für einen Versuch aus Pferdefleisch dargestellt wurde, während für einen anderen käufliches, synthetisch dargestelltes verwandt wurde. Als Stammlösung kam zur Anwendung:

1) Destillirtes steril. neutr. Wasser. 2) Dest. steril. neutr. Wasser.

Mg SO_4 — 0,1 %

K_3PO_4 — 0,1 %

Na Cl — 0,1 %

Traubenzucker 10 %

Mg SO_4 — 0,1 %

K_3PO_4 — 0,1 %

Na Cl — 0,1 %

und wurde für beide Fälle Kreatin zu 0,3 — 0,5 — 1 % für je sechs Gläschen hinzugegeben. Die Sterilisation geschah discontinuirlich um nicht das Kreatin in das stark alkalische Kreatinin überzuführen. In sämtlichen 36 Gläschen entwickelte sich der *Staphylococcus*, so dass sehr bald, und zwar am frühesten in der traubenzuckerhaltigen Lösung ein orangefarbener dicker Bodensatz zu constatiren war.

Im Kreatin also ist somit diejenige einfachste Substanz gefunden, welche dem *Staphylococcus aureus* als Kohlenstoff-Stickstoffquelle dienen kann.

c) Concentrationsoptimum, Reaction und die Mineralstoffe des Nährbodens.

Wenn wir den *Staphylococcus* auf festen Nährboden gedeihen sahen mit vielleicht 70—80 % Wasser, wenn er in Nährgelatinen mit 42—48 % Rohrzucker gezüchtet werden konnte, während er andererseits in Lösungen gedieh, die nur 0,3 % gelöste Stoffe enthielten, so ergibt sich von vorn herein, dass der Wassergehalt der Nährsubstrate in weiten Grenzen schwanken kann. Es erschien nicht wunderbar, dass eine Vermehrung der Coccen in Lösungen beobachtet wurde, welche nur Spuren der nothwendigen Nährstoffe enthielten, denn Schimmel-, Spross- und Spaltpilze verhalten sich ja diesbezüglich ziemlich gleich, auffallen musste aber die geringe Empfindlichkeit gegen geringen Wassergehalt und starke Concentration, Verhältnisse wie sie sonst nur für Schimmelpilze zulässig erschienen.

Bemerkenswerth erscheint es übrigens auch, dass die absolute Menge einer Nährlösung keinen Einfluss auf die Vermehrung zu haben scheint, wenn z. B. bei gleicher Nährlösung in 100 cc mindestens ebenso reichliche Vermehrung stattfand als in 2000 cc. Um dieser Frage näher zu treten, wandte ich ein Verfahren an, wie es von Essigfabrikanten geübt wird, um eine energische Wirkung des Essigsäurepilzes zu veranlassen. Dünn gehobelte Buchenholzspähne wurden in lange Streifen gespalten und jetzt mehrere Stunden lang in Wasser, das öfters erneuert wurde, gekocht. Nachdem noch alle mit dem siedenden Wasser nicht entfernten Harze durch Alkohol und Aether extrahirt waren, wurden die Spähne mit destillirtem Wasser abgespült und in verschiedenen Mengen zu je 2000 cc Nährlösung hinzugegeben. Nach

den üblichen Sterilisationen wurden die Kolben geimpft, und absolut ruhig stehen gelassen. Das Resultat war negativ, und unterschieden sich die Spähnekolben in Nichts von den Controllkolben. Es blieb negativ, als die Kolben von Zeit zu Zeit geschüttelt wurden, ebenso als anstatt der Spähne Glaswolle Verwendung fand, wodurch ich eine feinere, gleichmässigere Vertheilung der Anhaltspunkte herbeizuführen hoffte.

Bis zu einem gewissen Grade geht die Entwicklung und Vermehrung vor sich, dann macht sie Halt, wenn auch noch lange nicht alles Nährmaterial verbraucht ist, Verhältnisse wie sie auch für andere Spaltpilze beobachtet sind. Wird nun z. B. die Gährung der Hefe sistirt wenn sich etwa 14 % Alkohol angesammelt haben, so lag es nahe anzunehmen, dass auch das Fortpflanzungsvermögen der Staphylococcen durch irgend ein Umsetzungsproduct Abbruch erleidet. Die Ansammlung von Säuren, welche der Coccus thatsächlich aus dem gereichten Nährboden zu produciren im Stande ist, kann hieran nicht Schuld sein, denn setze ich auch frisch gefällten kohlensauren Kalk zum Nährmedium hinzu, der jede Säure sofort bindet, so erleiden die Wachstumsverhältnisse durchaus keine Modification. Andere Umsetzungsproducte sollen später Berücksichtigung finden, um durch ihre rechtzeitige Eliminirung zu ergründen, welche Körper speciell die Fortpflanzung unterbrechen.

Die Reaction des Nährbodens betreffend, erscheint eine schwache Alkalescenzen am günstigsten zu wirken, wie überhaupt Alkali besser als Säureüberschuss vertragen wird.

Kohlensaures Natrium in 1,6 % ermöglicht noch eine Fortpflanzung, und sistirt diese erst wenn der Na_2CO_3 Gehalt auf 1,87 % gestiegen ist. Pflanzen und Mineralsäuren bedingen als solche keinen Unterschied und ist nur die Stärke der Säure massgebend. Die folgende Tabelle soll einige Anhaltspunkte zugeben versuchen.

Wachstumshemmung trat ein bei Ueberschuss von:

I. Organische Säuren.

- | | |
|---------------------------|-----------------|
| 1. Oxalsäure zwischen | 0,16 % — 0,28 % |
| 2. Citronensäure zwischen | 0,16 % — 0,23 % |
| 3. Essigsäure zwischen | 0,11 % — 0,12 % |
| 4. Weinsäure zwischen | 0,16 % — 0,23 % |
| 5. Milchsäure zwischen | 0,23 % — 0,28 % |
| 6. Benzoesäure zwischen | — 0,25 % |
| 7. Salicylsäure zwischen | 0,12 % — 0,15 % |

II. Mineralsäuren.

1. Salpetersäure zwischen 0,10 % — 0,13 %
- [2. Phosphorsäure bei 0,15 % noch möglich.]
3. Borsäure zwischen 0,19 % — 0,31 %

Von Mineralsubstanzen sind relativ geringe Mengen erforderlich, während andererseits auch ein ziemlich hoher Prozentsatz von Aschenbestandtheilen im Nährboden ertragen wird. Der *Staphylococcus* gedeiht wenn er nach Nägeli erhält:

Dikaliumphosphat ($K_2 HPO_4$)	0,1035 %
Magnesiumsulphat ($Mg SO_4$)	0,016 %
Kaliumsulphat ($K_2 SO_4$)	0,013 %
Chlorcalcium ($Ca Cl_2$)	0,0055 %

oder:

Dikaliumphosphat ($K_2 HPO_4$)	0,1 %
Magnesiumsulphat ($Mg SO_4$)	0,02 %
Chlorcalcium ($Ca Cl_2$)	0,01 %

Ebenso sind als Aschenbestandtheile verwerthbar nach *Cohn*:

Saures phosphorsaures Kali ($KH_2 PO_4$)	0,1 %
Dreibasisch phosphorsaurer Kalk ($Ca_2 P_2 O_3$)	0,1 %
Magnesiumsulphat ($Mg SO_4$)	0,1 %

oder wie aus meinen Versuchen hervorgeht:

Magnesiumsulphat ($Mg SO_4$)	0,1 %
Kaliumphosphat ($k_3 PO_4$)	0,1 %
Chlornatrium ($Na Cl$)	0,1 %

Setzt man dann weiter zu einer 5 % F. P. Gelatine, welche mit Natriumcarbonat schwach alkalisch gemacht ist, noch je 0,8 % Natriumphosphat ($Na_2 H PO_4$) und Chlornatrium hinzu, so kann man ein schnelles Wachstum beobachten, während die Fortpflanzung wesentlich leidet, sobald die Natronsalze in der mit $K_2 CO_3$ neutralisirten Gelatine durch je 0,8 % $K_3 PO_4$ und $K Cl$ ersetzt werden. In diesem Versuch kann natürlich nur bezüglich des grossen Ueberschusses von Kali und Natronsalzen geschlossen werden, denn der Versuch ist in so fern nicht ganz rein, als ich ja mit dem Fleischwasser schon etwa 0,006 gr Asche zu jedem Gläschen gegeben hatte.

Am besten geht jedenfalls das Wachstum vor sich, wenn Schwefel, Phosphor, Kalium und Calcium oder Magnesium gleichzeitig gereicht werden, wenn Alkalien und alkalische Erden nebeneinander in geringen Mengen gelöst sind.

Abschnitt III.

Lebensäusserungen.

Capitel I.

Verhalten des *Staphylococcus* in natürlichen Nährlösungen.

Milch.

Das Sterilisiren der Milch erfolgte in einer ersten Versuchsreihe in derselben Weise, wie es *Hüppe* seiner Zeit angegeben hat, indem frisch gemolkene Milch in sterilisirte mit Wattepföpfchen versehene Kölbchen gefüllt wird, um jetzt in fünf aufeinanderfolgenden Tagen je eine Stunde lang in einem Wasserbade von 60—70° C zu verweilen. Dieses Verfahren fand bei 5 Kölbchen Anwendung, welche mit je 200 cc Milch beschickt waren, während 2 andere je 500 cc haltende Kolben dadurch sterilisirt wurden, dass die abgerahmte Milch einem mehrmaligen Aufkochen unterworfen wurde. Nachdem die Kolben noch zwei Tage im Wärmekasten gestanden hatten um den Erfolg der Sterilisationsmanöver zu controliren, wurden sie mit Reinkulturen inficirt, so zwar, dass Nachkömmlinge der *Becker'schen* Coccen, von mir aus osteomyelitischem Eiter gezüchtete und solche, welche von einer gewöhnlichen Phlegmone stammten, nebeneinander Verwendung fanden. Die Milch, welche vor der Inficirung schwach alkalisch reagirte, und keinerlei Gerinnung zeigte, hatte schon am nächsten Tage unter dem Einfluss der bei 35° C sich schnell vermehrenden Coccen saure Reaction angenommen, und war am dritten Tage in dicken Klumpen geronnen. Diese dicken Massen setzten sich bald zu Boden, und über sie trat eine Schicht leicht getrübbten gelblichen Serums.

Die Controllkolben liessen keinerlei Veränderung bemerken. Durch Plattenverfahren und mikroskopische Untersuchung, für welche die *Gram'sche* Methode Anwendung fand, wurde sodann der Beweis erbracht, dass auch in sämtlichen inficirten Kolben Reinculturen der *Staphylococcus aureus* vorhanden waren, sodass diesem Mikroorganismus allein die gefundenen Veränderungen zur Last gelegt werden konnten.

Zum Zwecke chemischer Untersuchung wurde jetzt der Inhalt der inficirten Kolben zusammengeschüttet und das Casein durch Filtration entfernt. Das Filtrat wurde mit Wasser versetzt, mit Phosphorsäure angesäuert, und destillirt in eine Vorlage, in die, als sich durch den Geruch flüchtige Fettsäuren anzeigten, Barytwasser hinzugegeben wurde. Waren somit alle übergehenden flüchtigen Fettsäuren an das Baryum gebunden worden, so wurde nunmehr das überschüssige Hydrat durch Kohlensäure in Baryumcarbonat übergeführt. Entfernt man jetzt durch Sieden die freie CO_2 und filtrirt, so bleibt das Baryumcarbonat als Rückstand, während im klaren Filtrat die an das Baryum gebundenen Fettsäuren enthalten sind. Das Filtrat wird eingedampft bis zur Trockne, in einen geglühten gewogenen Porzellantiegel gebracht und jetzt bei $100-120^\circ \text{C}$ wasserfrei gemacht, eine Procedur, deren Beendigung sich durch das Constantbleiben des Tiegelgewichtes anzeigt. Das wasserfreie Baryum Salz, welches mit dem Tiegel 7,3730 wog, wurde jetzt mit etwas Wasser versetzt und auf dem Wasserbade aufgelöst. Durch weiteres vorsichtiges Erhitzen gehen nunmehr die freiwerdenden Fettsäuren hinweg, während durch Zusatz dünner Schwefelsäure Baryumsulphat im Tiegel gebildet wird. Dampfe ich jetzt ab und erhitze den Tiegel vorsichtig über freiem Feuer bis zum constanten Gewicht, so wird alle überschüssige Schwefelsäure entfernt, und ich erhalte nach Abzug des Tiegelgewichtes das Gewicht des Baryumsulphats, für das ich mir den Baryumgehalt einfach berechnen kann. Hiermit erfahre ich aber auch den Baryumgehalt des fettsauren Salzes, da ja die Fettsäuren einfach durch die Schwefelsäure vertreten worden sind. Haben nun die einzelnen Fettsäuren, als Baryumsalze dargestellt, einen ganz bestimmten procentischen Baryumgehalt, so erkenne ich aus einem Vergleich der gefundenen und berechneten Zahlen die Natur der betreffenden Fettsäure.

Mit Zahlenangabe stellen sich meine Versuche folgendermassen:

Leerer Tiegel	7,0584
Tiegel + fettsaurem Baryumsalz .	7,3730
Fettsaures Baryumsalz	0,3146
Tiegel + Baryumsulphat	7,3143
Leerer Tiegel	7,0584
Baryumsulphat	0,2559

Nun ist Atomgewicht des Baryum . 137

„ „ „ Schwefel . 32

„ „ „ Sauerstoff . 16

ich erhalte also für Baryumsulphat einen Procentgehalt Baryum von:

$$\frac{137 \cdot 100}{137 + 32 + 4 \cdot 16} = 58,8 \% \text{ Ba.}$$

0,2559 Ba. SO₄ enthält also:

$$\frac{58,8 + 0,2559}{100} = 0,1504692. \text{ Ba.}$$

Hatte ich nun gefunden 0,3146 fettsaures Baryum, so erhalte ich für dieses einen Baryumgehalt = 0,154692 oder in Procenten

$$\frac{0,15046 \cdot 100}{0,3146} = 47,8 \% \text{ Ba.}$$

Ich habe also ein fettsaures Baryumsalz mit 47,8 % Baryum.

Weiss ich nun, dass essigsaures Baryum 53,7 %, propionsaures 50,1 %, buttersaures 44,05 % Baryum enthält, so ergibt sich aus einem Vergleich der Zahlen, und mit Rücksicht auf die qualitativen Reactionen, dass wir es mit buttersaurem Baryum zu thun haben. Der Staphylococcus hat also Buttersäure producirt.

Versuche mit gekochter Milch.

2 je 500 cc schwach alkalische Milch enthaltende Kolben werden abgerahmt, aufgekocht und die beim Erkalten sich bildenden Häute entfernt. Sterilisirung durch wiederholtes Aufkochen Inficirt zeigten die Kolben nach dreitägigem Stehen bei 35° C klumpige Gerinnung, über der ein gelbliches Serum von stark saurer Reaction und starkem Buttersäuregeruch stand.

In der üblichen Weise behandelt ergaben sich folgende Zahlen:

Tiegel + fettsaurem Ba. bei 120° getr.	7,2536.
Tiegel leer	7,0587.
Fettsaures Baryumsalz	0,1949.
Tiegel + Baryumsulphat .	7,2083.
Tiegel leer	7,0587.
Baryumsulphat	0,1496.
Baryumsulphat = 58,8 % Ba.	

folglich:

$$0,1496 \text{ Ba. SO}_4 = \frac{58,8}{100} = 0,1496 = 0,0879648 \text{ Ba.} = 45,13 \% \text{ Ba.}$$

$$\text{Fettsaures Baryumsalz} = 45,13 \% \text{ Ba.}$$

Es sind nun diese gefundenen Zahlen 45,13 und 47,8 % Ba. etwas höher als berechnete 44,05 %. Ehe ich näher auf diese Abweichung eingehe, muss ich bemerken, dass ich die Beobachtung machte, dass ein Trocknen des fettsauren Baryum bis zum constanten Gewicht im vollen Sinne nicht möglich ist, denn das Gewicht nimmt selbst bei niederen Temperaturen mit der Dauer noch weiter ab. Es muss also nothwendiger Weise eine Zersetzung stattfinden, durch welche die Resultate verschoben werden können. Um nun zu untersuchen, welche Zeit genügt und welche Temperatur die günstigste ist, habe ich einige Versuche mit reinen Baryumsalzen angestellt, und lasse ich nun die Resultate des allgemeinen Werthes halber hier folgen:

Buttersaures Baryum. 44,05 % Ba.

b) Tiegel 12,4826.

1)	Tiegel und Substanz.	nach 2 Stunden	bei 120° C	= 12,6664.	= 42,71 % Ba.
2)	„	„ 1	„ 130° C	= 13,6630.	= 43,50 % „
3)	„	„ 1	„ 150° C	= 12,6616.	= 43,85 % „
4)	„	„ 2	„ 150° C	= 12,6597.	= 44,31 % „
5)	„	„ 2	„ 150° C	= 12,6587.	= 44,55 % „

$$\text{Ba. SO}_4 \text{ 12,6160.}$$

In gleicherweise wie das buttersaure Baryum verhält sich auch das propionsaure, wie aus meinen Versuchen hervorgeht, und ist es gleichgültig, ob ich hohe oder niedere Temperaturen verwende. Mit der Zeit, d. h. ehe ein constantes Gewicht erreicht ist, treten Zersetzungen der Säure ein.

Neben der Buttersäure konnte ich schliesslich noch buttersauren Aethylester nachweisen.

Die Milch wird zu diesem Zwecke durch Filtration vom Casein befreit und angesäuert, wie dies für die vorhergehenden Versuche geschehen war. Das Filtrat wird überdestillirt; das Destillat neutralisirt um nochmals destillirt zu werden. In die Vorlage erhalte ich auf diese Weise eine Flüssigkeit, welche angenehm nach Ananas riecht und mit Jodjodkalium und Na OH Jodoformreaction giebt, Verhältnisse, wie sie sich für ein zum Vergleich dargestelltes Aethylbutyrat fanden. Um nun zu untersuchen, ob dieser Ester schon vorgebildet sei, oder ob er sich erst bei der Destillation bildet, habe ich jetzt vor jeder Destillation zur Bindung der Buttersäure mit kohlensaurem Kalk neutralisirt und dann erst destillirt. Man erhielt jetzt keinen Ester, wohl aber eine schwach alkoholische Flüssigkeit, welche deutliche Jodoformreaction gab — Aethylalcohol. —

Während sich nun die Untersuchung bisher mit den flüssigen, in das Destillat mit übergehenden Fettsäuren beschäftigt hatte, befasste sich eine weitere Analyse mit dem Destillationsrückstand. Dieser letztere, etwa 400 cc, wurde bis auf vielleicht 100 cc eingedampft, um ihn jetzt mit reinem Aether zu versetzen. Nach einer gewissen Zeit wurde der Aether wieder in einen gesäuberten Kolben abgegossen, und aus diesem abdestillirt. Die bei dieser Procedur sich ergebenden Aetherextracte werden mit einer mässigen Menge Wasser erwärmt, filtrirt und mit frisch bereitetem, gut ausgewaschenem kohlensauren Zink versetzt. Enge ich nun das heiss filtrirte Filtrat ein, so resultirt eine ölige syrupartige Masse, aus der beim Erkalten die charakteristischen Rosetten des milchsauren Zink krystallisirten. Löse ich jetzt die Krystalle des milchsauren Zink in Wasser auf und leite Schwefelwasserstoff durch diese Lösung, so mache ich unter Bildung von Schwefelzink die Milchsäure wieder frei. Durch Erhitzen und Abfiltriren entferne ich jetzt den überschüssigen Schwefelwasserstoff sowie das Schwefelzink. Dem Filtrat gebe ich nunmehr frisch gefällten gut ausgewaschenen kohlensauren Kalk hinzu, erhitze, filtrire heiss und dampfe das Filtrat ab, um den Rückstand auskrystallisiren zu lassen. Es resultiren auf diese Weise in Büscheln und Garben zusammengelagerte durchscheinende Nadeln. Habe ich nun eine Kalkverbindung vor mir, so kann ich es wiederum nur mit milch-

saurem Kalk zu thun haben, sodass auch auf diese Weise ein Beweis erbracht ist, dass die vom *Staphylococcus aureus* producirte im Destillationsrückstand verbliebene Säure Milchsäure ist.

Alle diese Versuche mit Milch wurden des Oeffteren wiederholt und wurde übereinstimmend gefunden, dass die Hauptmasse der flüchtigen Fettsäure aus Buttersäure besteht, wie der Geruch der Säure selbst, dann der des dargestellten Aethyl- und Amylesters, die Löslichkeit des Baryumsalzes in starkem Alcohol bestätigen. Daneben scheint eine geringe Menge Ameisensäure zugegen zu sein, und wenn auch die erhaltenen Mengen an Fettsäuren stets zu gering waren, um Trennungen durchführen zu können, so lässt sich immerhin die Ameisensäure durch Reaction auf Quecksilberoxyd und die Silberoxydsalze erkennen.

Es sind diese Nachweise übrigens auch aus dem Grunde interessant, weil sie in Parallele stehen mit Untersuchungen wie sie seiner Zeit gleichzeitig an der chemischen Abtheilung des Würzburger physiologischen Instituts mit dem *Staphylococcus albus* ausgeführt wurden¹⁾. Waren nun die Resultate absolut gleich, so dürfte es vielleicht lohnend erscheinen, auch den *Staphylococcus albus* vorliegender Arbeit entsprechend zu untersuchen, um die verwandtschaftlichen Beziehungen von Aureus und Albus feststellen zu können. Vielleicht liesse sich auf diese Weise für die Ansicht *Passet's*²⁾, der Aureus, Albus und Citreus für verschiedene Formen der gleichen Art ansieht, eine weitere Stütze schaffen, um auch die Bedingungen der Farbenveränderung zu constatiren.

Um nun weiterhin der Frage näher zu treten, aus welchen Substanzen die bisher constatirten Säuren entstehen, wurden einige Reihen Versuche ausgeführt, wie sie im Folgenden besprochen werden sollen.

Capitel II.

I. Versuche mit Eiweiss und Leim.

Je zwei Hühnereiereiweiss mit gleichen Theilen neutralen sterilisirtem destillirtem Wasser versetzt, werden mit einer sterilisirten Scheere fein zerschnitten und in einen sterilen Kolben

¹⁾ *Michel*. Ueber die Wirkung der *Staphylococcus pyogenes albus* auf die Milch. Inaugural-Dissertation. Würzburg 1886.

²⁾ *Passet*. Untersuchungen über die Aetiologie der eitrigen Phlegmone der Menschen. Berlin 1885. pag. 33.

filtrirt — discontinuirliche Sterilisation. — Als nach viertägigen Belassen der Kölbchen im Brutofen bei 35° C keinerlei Veränderungen des Nährbodens eingetreten war, wurde ein Theil der Kölbchen am 27. X. 85 mit einer vorher nochmals sichergestellten Aureus-Reincultur inficirt. Bis zum 9. XI. 85 blieben die inficirten Kölbchen neben den Controllgläsern im Wärmekasten stehen. Die Controllen hatten ihr Aussehen in keiner Weise verändert, während unter dem Einfluss des Micrococcus das Eiweiss dünnflüssiger und trüber geworden war. In der geruchlos gebliebenen Substanz wurde die Aureus-Reincultur durch Plattenverfahren nachgewiesen, um jetzt die inficirten Kölbchen mit siedendem Wasser auszukochen, anzusäuern und von den Flocken durch Filtration zu befreien. Mit Salz gesättigt, ergibt das Filtrat starke Biuretreaction. Selbst nach weiterem Ansäuern trat nunmehr keine Fällung ein, sodass also das etwaige Vorhandensein von H e m i a l b u m o s e (Propepton) auszuschliessen wäre.

Für eine andere Reihe von Eiweisskölbchen wurde sogleich durch Eisenacetat und Aufkochen enteiweisst, filtrirt, eingedampft und mit Alcohol gefällt. *Millon'sche*, *Adamkiewicz'sche* und Biuretreaction weisen jetzt reichliche Peptonbildung nach, Verhältnisse, welche constant blieben, wenn auch die Einwirkung des Micrococcus auf das Eiweiss sehr lange Zeit gewährt hatte, und konnten tiefere Spaltungsproducte wie Amidosäuren etc. nicht erhalten werden. Destillire ich den Kölbcheninhalt, so ergeben die inficirten eine Spur Ammoniak, während flüchtige Fettsäuren und Alcohol nicht zu constatiren waren.

Ganz analog dem Eiweiss verhält sich der Leim, und konnte bei den diesbezüglichen Untersuchungen die Bildung von Leimpepton und NH_3 nachgewiesen werden.

Capitel III.

II. Versuche mit Kohlehydraten.

Milch-, Rohr- und Traubenzuckerlösungen, denen 0,1% Liebig'scher Fleischextract hinzugefügt ist, geben unter dem Einfluss des Aureus dieselben Producte wie die Milch. In der Hauptsache also Buttersäure, ferner Michsäure sowie Spuren von Ameisensäure und Aethylalcohol. Zu bemerken ist ferner hierbei noch, dass Rohrzucker vor der Zerlegung nicht invertirt

wird, wie die Polarisationserscheinungen zeigen. Eine Rohrzuckerumwandlung in Invertzucker findet also nicht statt.

Füge ich ferner zu einer wässrigen 0,1 % Liebiglösung in beliebigen Procenten Amylum oder Glycogen hinzu, so habe ich einen für die Vermehrung des Staphylococcus günstigen Nährboden, aus dem aber reducirende Substanzen wie Traubenzucker etc. nicht gebildet werden. Die Reaction bleibt lange neutral, und erst bei Kölbchen, welche Monate gestanden hatten, waren Säuren nachzuweisen, die aber der geringen Menge wegen nicht isolirt werden konnten. Bei diesen alten Kölbchen gab auch der Alcholextract mit *Fehling'scher* Lösung Reduction, und scheint der Zucker erst secundär durch die allmählich eintretende saure Reaction zu entstehen.

Agar-Agar verhält sich ebenso wie Stärke und Glycogen.

Um ferner zu untersuchen, ob die Milchsäure die Muttersubstanz der Buttersäure ist, oder ob beide Säuren nebeneinander entstehen, wurde der Staphylococcus auf eine Lösung übertragen, welche in destillirtem Wasser enthielt 0,5 % *Liebig'schen* Fleischextract und variirte Mengen von Milchsauem Kalk. Es konnte nun constatirt werden, dass Buttersäure erst secundär gebildet wird, und dass sie in der Milchsäure ihre Muttersubstanz besitzt. Stets hatte sich für meine Versuche Buttersäure in den Milchsauem Kalk — *Liebigkölbchen* gebildet, und wurde sie in der oben angeführten Weise regelmässig dargestellt.

Capitel IV.

III. Versuche mit Neutralfett und Glycerin.

Fette vermag der Staphylococcus aureus nicht zu serspalten, wie die diesbezüglich mit fettsäurefreien Oelmulsionen angestellten Versuche ergeben, und ist vielleicht dieses Resultat damit in Einklang zu bringen, dass Eiterungen, durch genannten Microorganismus veranlasst, niemals Fettsäuregeruch zeigen.

Setze ich ferner zu einer 0,5 % wässrigen Liebiglösung Glycerin, so liessen sich unter dem Einfluss des Staphylococcenwachsthums geringe Mengen von Fettsäure gewinnen, die bei der Barytbestimmung 52,1 resp. 56 % Ba zeigten. Ameisensäure konnte stets bestimmt nachgewiesen werden.

Capitel V.

Untersuchungen auf Reductions- und basische Producte.

Aus den Erfahrungen, die bei anderen Spaltpilzen gemacht worden sind, ergiebt sich, dass bei ihrer Wirksamkeit häufig Reductionsproducte auftreten, wie z. B. unter diese wiederholt der Mannit zu rechnen war. Um nun diesbezüglich zu untersuchen, habe ich mehrere Liter Culturflüssigkeit, welche vor der Inficirung 5 % Traubenzucker und 0,5 % Liebig'schen Fleisch-extract enthielten, gesammelt, um sie bei mässiger Temperatur einzudampfen. Der restirende Syrup wurde jetzt in einem Kolben mit siedendem 60 % Alcohol ausgekocht, um sodann heiss filtrirt zu werden. Beim Erkalten schieden sich feine seideglänzende Nadeln ab, und unter dem Mikroskop konnten die grösseren Krystalle als rhombische Säulen erkannt werden. In wenig Wasser lösten sich die Krystalle dünnflüssig (also nicht syrupös) auf und war die Lösung optisch inactiv.

Cuprihydroxyd wurde mit blauer Farbe in Lösung gehalten, und beim Kochen trat keine Reduction zu Cuprooxyd ein.

Die gebildete Menge Mannit war ziemlich gering. — Bei Milch- und Rohrzucker, bei Glycogen und Stärke habe ich vergebens nach Mannit oder anderen Reductionsproducten gesucht, und trotzdem fand sich, wenn ich die über der Culturflüssigkeit stehende Atmosphäre durch ein Quecksilbermanometer abspernte, niemals freier Wasserstoff.

Basische Producte, welche die bekannten Alcaloidreactionen gaben, konnten ebenfalls constatirt werden. Thieren subcutan injicirt, wirkten sie jedoch nicht toxisch, wie dies auch schon von Brieger gefunden worden ist.

Capitel VI.

Gaswechsel des *Staphylococcus aureus*.

Um die Veränderungen der über der Culturflüssigkeit stehenden Atmosphäre zu untersuchen, kamen durchweg kleine Kölbchen mit langen Hälsen zur Verwendung. Bald nach der Inficirung der in diesen enthaltenen Nährböden wurde der abschliessende Wattepfropf angebrannt und tiefer in den Hals hinabge-

stossen, während jetzt die Mündung des Kölbchens mit einem weichen Kork, der in einer Durchbohrung ein S förmig gekrümmtes Quecksilbermanometer trug, geschlossen wurde. Durch Siegelack wurde sodann der Verschluss noch sicher gasdicht gemacht. Sämmtliche Manometer wurden sodann für 14 und 15° C eingestellt und die für diese Temperatur bestehende Quecksilberausdehnung durch eine Marke am Manometerrohr fixirt, unter Berücksichtigung des Barometerstandes. Volumenvermehrung resp. Verminderung liess sich somit zu jeder Zeit controlliren. Sollte analysirt werden, dann wurde die Luft durch Erwärmen des Kölbchens in ein Endiometerrohr getrieben.

Die Analysen wurden theils sorgfältig nach Bunsen ausgeführt, besonders wenn es darauf ankam, An- oder Abwesenheit von H zu ermitteln, theils begnügte ich mich damit die CO₂ durch Kali, den O durch alkalisches Pyrogallol absorbiren zu lassen, um den Stickstoff als Rest zu berechnen. Dieses letztere sehr einfache Verfahren ist für einen Theil der Versuche auch deshalb der schwierigeren Bunsen'schen Analyse gegenüber zu vertreten, weil Wasserstoff niemals gefunden wurde, und weil sich überhaupt zeigte, dass die Einwirkung auf die über dem Nährmedium stehende Atmosphäre eine nur geringe ist. Und dass sie eine geringe ist, das lässt sich ja schon aus den minimalen Mengen von gebildeter Säure, Mannit und Alcohol entnehmen.

Was übrigens eine Stoffwechselvergleichung, die ich für verschiedene Substanzen Anfangs beabsichtigte, betrifft, so musste ich desshalb davon absehen, weil die Staphylococcen ihre Vermehrung regelmässig einstellen, ehe genügend Nährmaterial aufgebraucht ist.

Gasanalyse.

Eine sterile Lösung, welche in destillirtem Wasser enthielt 0,5 % Liebig'schen Fleischextract und 5 % Traubenzucker wurde inficirt, um nach 30 tägigem Belassen bei 37° C untersucht zu werden. Nachweis der Reincultur nach Austreibung der über der Cultur stehenden Luft. Durch Erwärmen wurden aus dem Cultürkölbchen 69,2 cc Gas in ein Endiometerrohr getrieben, und standen unter dem Gas 216 mm Hg.

Barometerstand 740. 17° C.

Nach Absorption der CO_2 durch Kalilauge blieben zurück 56,0 cc worunter 240 mm Hg.

Nach Absorption des O. durch alkalisches Pyrogallol blieben zurück 49,8 cc, worunter 299 mm Hg.

Barometerstand und Temperatur war für die beiden letzten Ablesungen constant geblieben.

Für die Feststellung des relativen Verhältnisses der einzelnen Gase untereinander erscheint es zweckmässig, die Volumina für ein und denselben Druck zu berechnen, wie folgt:

Die Gesamtgasmenge stand unter einem Druck

$$\text{von } 740 - 216 = 524 \text{ mm Hg.}$$

Nach Absorption der CO_2 war ein Druck „ $740 - 240 = 500$ „ „

Nach Absorption des O war ein Druck „ $740 - 299 = 441$ „ „

Wir haben also cc Gas 69,2 bei 524 mm Hg. Druck.

„ 56,0 „ 500 „ „

„ 49,8 „ 441 „ „

Da sich nun aber die Gasvolumina umgekehrt wie der darauf lastende Druck verhalten, so ergibt sich das relative Verhältniss am einfachsten, wenn wir die Volumina auf 1000 mm Hg. berechnen.

Wir erhalten also den einfachen Ansatz:

$$1) 69,2 \times 524 : 1000 = 36,2608.$$

$$2) 56,0 \times 500 : 1000 = 28,0000.$$

$$3) 49,8 \times 441 : 1000 = 21,9618.$$

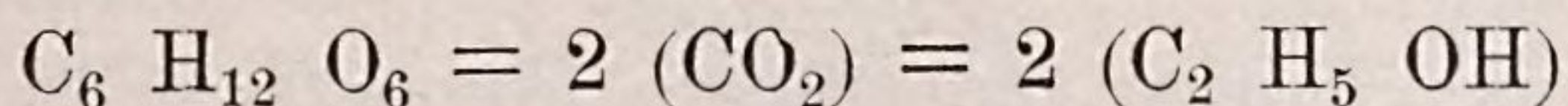
oder:

$$8,26 \text{ CO}_2 : 6,04 \text{ O} : 21,96 \text{ N.}$$

In Procenten erhalten mir also:

$$60,56 \% \text{ N. } 22,78 \% \text{ CO}_2 : 16,65 \% \text{ O.}$$

Der atmosphärischen Luft gegenüber haben wir also einen Verlust von 4,14 % O und eine Zunahme von 22,78 % CO_2 . Da nun ein Volumen O bei der Oxydation von C zu CO_2 ein Volumen CO_2 liefert, so ergibt sich, dass weit mehr CO_2 entstanden ist als dem O Verlust entspricht. Es muss also durch Gährung CO_2 aus dem Traubenzucker abgespalten sein in ähnlicher Weise vielleicht wie die Hefe den Traubenzucker in Aethylalcohol und CO_2 spaltet.



Aethylalcohol aber wird, wie früher gezeigt, vom Staphylococcus aus Traubenzuckerlösungen abgespalten.

No. II.

15 gr. Traubenzucker 0,5 gr. Liebig Fleischextrat werden in 250 cc Aqua destillata aufgelöst und sterilisirt. Impfung und Manometerverschluss. Belassen der Cultur bei 35° C während 14 Tagen.

Durch Erwärmen werden ausgetrieben 20. cc darunter 162 mm Hg.

Nach Absorption von CO₂ bleiben 17. cc darunter 193 mm Hg.

Nach Absorption von O bleiben 14,8 cc darunter 195 mm Hg.

Für sämtliche Ablesungen zeigt das Barometer 741 bei 18° C.

Halten wir nun an dem für Analyse I angegebenen Gedankengang fest, so ergeben sich folgende Zahlen:

DieGesammtgasmengestandunterDruckvon741—162=579mm Hg.

Nach Absorption der CO₂ war Druck von 741—193=548 mm Hg.

Nach Absorption des O war Druck von 741—195=546 mm Hg.

Die Volumina auf 1000 mm Hg. berechnet ergibt sich:

$$1) 20 \times 579 : 1000 = 11,580.$$

$$2) 17 \times 548 : 1000 = 9,316.$$

$$3) 14,8 \times 540 : 1000 = 8,080.$$

Oder:

$$2,26 \text{ CO}_2 : 1,24 \text{ O} : 8,08 \text{ N.}$$

In Procenten berechnet erhalte ich:

$$19,51 \% \text{ CO}_2 - 10,71 \% \text{ O} - 69,77 \% \text{ N.}$$

No. III,

Sterilisirung von 250 cc Aqua destillata, welches in Lösung enthielt 10 gr. Rohrzucker und 0,5 gr Liebig'schen Fleischextract. Inficirung und Manometerverschluss. Belassen bei 37° C während 30 Tagen.

Bei einem Barometerstand von 753 und einer Temperatur von 20° C werden aus dem Culturkölbchen durch Erwärmen ausgetrieben

15,55 cc darunter 57 mm Hg.

Nach Absorption der CO₂ bleiben zurück 13,40 cc darunter 50 mm Hg.

Nach Absorption des O bleiben zurück 11,80 cc darunter 45 mm Hg.

(Nachweis der Staphylococcen-Reincultur durch Mikroskop und Plattenverfahren).

Die Druckverhältnisse gestalten sich also wie folgt:

$$1) \text{ Für die Gesamtgasmenge } 753 - 57 = 696 \text{ mm Hg.}$$

$$2) \text{ Nach CO}_2 \text{ Absorption } 753 - 50 = 703 \text{ mm Hg.}$$

$$3) \text{ Nach O Absorption } 753 - 45 = 708 \text{ mm Hg.}$$

Auf 1000 mm Hg Druck berechnet ergibt sich:

- 1) $15,55 \times 696 : 1000 = 10,822$
- 2) $13,40 \times 703 : 1000 = 9,420$
- 3) $11,80 \times 708 : 1000 = 8,354$

oder:

1,40 CO₂ : 1,07 O : 8,35 N

während in Prozenten berechnet sich finden:

12,93 % CO₂ — 9,88 % O — 77,17 % N.

No. IV.

250 cc 5 % schwach alkalische Fleischwasser-Pepton-Gelatine werden sterilisirt und nach der Infection unter Manometerverschluss bei 19° C so lange belassen, bis die Gesamtmenge des Nährbodens durch das Staphylococcenwachsthum verflüssigt ist. Durch Erwärmen werden jetzt

ausgetrieben	22,4cc Gas worunter 102mm Hg
Nach CO ₂ Absorpt. bleiben zurück	19,4cc Gas worunter 105mm Hg
Nach O Absorption bleiben zurück	17,9cc Gas worunter 129mm Hg

Für sämtliche Ablesungen hielt sich das Barometer auf 736 bei einer Temperatur von 15° C.

Die Gesamtmenge Gas stand unter

Druck von	$736 - 102 = 634$ mm Hg
Nach CO ₂ Absorption war der Druck	$736 - 105 = 631$ mm Hg
Nach O Absorption war der Druck	$736 - 129 = 607$ mm Hg

Die Volumina auf 1000 mm Hg Druck berechnet ergibt sich das relative Verhältniss:

- 1) $22,4 \times 634 : 1000 = 14,2016$
- 2) $19,4 \times 631 : 1000 = 12,2414$
- 3) $17,9 \times 607 : 1000 = 10,8653$

oder:

1,96 CO₂ : 1,38 O : 10,86 N

in Prozenten:

13,80 % CO₂ 9,71 O 76,48 % N

No. V.

Dem nunmehr folgenden Versuche diene als Nährlösung 250 cc destillirtes Wasser, welches enthielt 0,5 gr. Liebig'schen Extract und 2 % säurefreies Glycerin. Die sterilisirte Lösung blieb nach der Inficirung mit dem Staphylococcus 14 Tage lang bei 37° C im Thermostaten stehen, und es zeigte jetzt das Mano-

meter, welches das Cultürkölbchen abschloss eine starke Volumenverminderung der über dem Nährboden stehenden Atmosphäre an.

Bei einem Barometerstand von 759 und einer Temperatur von 20°C wurden durch Erwärmen des Kölbchen 17,1 cc Gas aus diesem in ein Endiometerrohr getrieben, so zwar, dass unter dem Gas 22 mm Hg standen. Nach Absorption der CO_2 blieben noch 15,2 cc Gas zurück bei 10 mm Hg. Nach Absorption der O blieben noch 14,2 cc Gas zurück bei 0 mm Hg, d. h. die Spiegel im Endiometerrohr und im Quecksilberbade standen auf ein und derselben Höhe.

Die Gesamtgasmenge war also einem Druck ausgesetzt
von $759 - 22 = 737$ mm Hg.

Nach Absorption der CO_2 war der Druck $759 - 10 = 749$ „

Nach Absorption der O war der Druck 759 „

Auf 1000 mm Hg Druck berechnet ergeben sich also folgende Zahlen:

$$1) 17,1 \times 737 : 1000 = 12,6027$$

$$2) 15,2 \times 749 : 1000 = 11,7848$$

$$3) 14,2 \times 759 : 1000 = 10,7778$$

oder:

$$0,82 \text{ CO}_2 : 1,00 \text{ O} : 10,78 \text{ N.}$$

in Procenten:

$$6,51 \% \text{ CO}_2 - 7,92 \% \text{ O} - 85,55 \% \text{ N.}$$

Der erhöhte Procentgehalt von Stickstoff zeigt an, das, wie es ja zu erwarten war, die Volumenverminderung auf Kosten des O stattgefunden. Nur ein geringer Theil O ist als CO_2 wieder an die Atmosphäre abgegeben worden, während der übrige grössere Theil für flüssige Oxydationsproducte verbraucht ist.

Capitel VII.

Pigmentbildung.

Wie aus den bisherigen Versuchen hervorgeht, erscheint die Bildung jenes für den Staphylococcus charakteristischen orange-farbenen Pigments unabhängig von den Lichtverhältnissen ebenso wie von der Temperatur und der Beschaffenheit des Nährbodens. Einen entschiedenen Einfluss auf jene Farbstoffbildung müssen wir dagegen dem Sauerstoff einräumen, da eine in einer Atmos-

phäre von reinem Sauerstoff belassene Cultur entschieden reichlichere Pigmentbildung aufweist. Es handelt sich übrigens hierbei nicht um eine optische Täuschung wenn etwa z. B. durch den Sauerstoff eine reichliche Vermehrung der Coccen veranlasst wird, und diese letzteren nun in dickerer Schicht übereinander liegend in tieferer Färbung erscheinen, sondern wir haben es mit einer intensiveren Farbstoffbildung von Seiten jedes einzelnen Microorganismus zu thun. Schliesst man z. B. nach dem Vorgange von *Passet* von einer Gelatinecultur die Luft durch eine Lage von sterilisirtem Olivenöl ab, während eine andere unter den Einfluss von reinem Sauerstoff gesetzt wird, so erhält man, wenn in beiden Culturen die Gelatine verflüssigt ist, was in der Sauerstoffcultur verhältnissmässig schnell geschieht, dicke Bodensätze, welche sich eigentlich nur durch die Färbung unterscheiden. Im Olivenölgläschen findet sich eine graugelbliche Masse, während im Sauerstoffgläschen ein tieforangener Satz liegt, der seinerseits wieder intensivere Färbung zeigt als der im Controllgläschen, welches unter einfachem Watteverschluss gestanden hatte.

Freilich einzig und allein ist die Farbstoffbildung nicht vom Sauerstoff abhängig, sondern es können noch andere Factoren mitwirken, die zu beurtheilen vorläufig nicht gelungen ist. Man kann aber die Beobachtung machen, dass einzelne unter dem Einfluss atmosphärischer Luft belassene Culturen erst nach Wochen ihre Gelbfärbung bekommen, während andere trotz des Luftzutrittes graulich bleiben und erst nach Passirung des Thierkörpers orangefarbenes Pigment zu produciren im Stande sind.

Der Farbstoff selbst nun ist unlöslich in Wasser, in kaltem sowohl wie in siedendem, und eignen sich zu seiner Extraction weder Aether noch Schwefelkohlenstoff oder Chloroform. Ein Gleiches gilt für den kalten oder siedenden Alcohol, für Petroleumäther und Aethyl oder Amylalcohol. Kalilauge, Schwefelsalz und Salpetersäure, starke Oxalsäurelösungen zerstören das Pigment. Verwendbar dagegen erscheint Eisessig, welcher den Farbstoff löst und ihn sodann an Chloroform abgibt. Bei genügender Menge könnte man jetzt das Chloroform verdunsten lassen, um weitere Reactionen anzustellen.

Abschnitt IV.

Desinfection.

Capitel I.

Verhalten des Wachstums bei Anwesenheit verschiedener Antiseptica im Nährboden.

Um den Einfluss verschiedener Agentien auf das Wachstum des Staphylococcus zu prüfen, wurden gleichwerthige 5% Fleischdecoct-Pepton-Gelatinen, welche, soweit dies überhaupt mit Hülfe von Reagenspapier nachweisbar ist, neutralisirt waren, zu je 5cc in Reagensgläschen gefüllt. Bei Gelegenheit, d. h. unmittelbar nach erfolgter fünfter Sterilisation, wenn die Gelatine ein wenig abgekühlt war, wurden mit einer graduirten sterilisirten Bürette die betreffenden, in neutralem, sterilisirtem destillirtem Wasser in bestimmter Concentration gelösten Körper dem Nährboden in verschiedenen Mengen zugesetzt. Unter Schütteln erstarrten sodann die Gelatinen, um am nächsten Tage mit gleichalterigen Aureusculturen inficirt zu werden. Für jeden der 31 zur Untersuchung kommenden Körper wurden, bis auf die mit Rohrzucker angestellten Versuche, je 10 Reagensgläschen neben dem Controllgläschen verwandt, so dass zwischen Gläschen 1 und 10 hinreichende Abstufungen bezüglich des antiseptischen Zusatzes erzielt werden konnten. Sämmtliche Gläschen blieben bei Zimmertemperatur stehen, um nach einer bestimmten Zeit mit dem Controllgläschen verglichen zu werden. Wurde nun in den Controllgläschen von 1 bis 10 ein durchaus gleichmässiges Wachstum beobachtet, d. h. hatten die verschiedenen geringen Mengen des zugesetzten destillirten Wassers keinen Einfluss, so mussten die Wachstumsdifferenzen in den Versuchsgläschen lediglich dem betreffenden zugefügten Körper zur Last gelegt werden. Die folgenden Tabellen ergeben die Resultate, bei welcher Concentration vollkommene Wachthumshemmung eintrat. Wenn nur das letzte Gläschen kein Wachstum mehr zeigte, so wurden noch einige höher procentirte Gläschen inficirt, um sicher zu sein, dass es sich nicht um eine Zufälligkeit handelte.

Salpetersäure (HNO_3).

Zu 5 cc 5% neutraler F.-P.- Gelatine.	Zusatz einer Lösung von 0,3% HNO_3 cc.	Nährboden ent- hält also HNO_3 %	Bezogen auf 1,0 HNO_3 1,0 :	Resultat.
"	0,1	0,0058	1 : 17241	Wachsthum wie im Kontroll- glas. Gelatine verflüssigend.
"	0,3	0,01698	1 : 5889	dto. dto.
"	0,5	0,02727	1 : 3667	dto. dto.
"	0,7	0,03684	1 : 2733	dto. dto.
"	0,9	0,0458	1 : 2183	dto. dto.
"	1,0	0,05	1 : 2000	Anscheinend geringe Ver- langsamung.
	Zusatz von 0,6% Salpetersäure- lösung cc			
"	1,0	0,10	1 : 1000	Bedeutende Verlangsamung. Gelatine fest. Orangene Cultur von Nagelform, dellenförmiges Köpfchen etwa 3 mm Durchmesser.
"	1,5	0,138	1 : 797	Wachsthum bleibt aus.
"	2,0	0,171	1 : 584	dto. dto.

Phosphorsäure (H_3PO_4)

Zu 5 cc 5% neutraler F.-P.- Gelatine.	Zusatz einer Lösung von 0,4% H_3PO_4 cc.	Nährboden ent- hält also H_3PO_4 %	Bezogen auf 1,0 H_3PO_4 1,0 :	Resultat.
"	0,1	0,00784	1 : 12707	Wachsthum wie im Kontroll- glas. Gelatine verflüssigend.
"	0,3	0,02264	1 : 4426	dto. dto.
"	0,5	0,03636	1 : 2750	dto. dto.
"	0,7	0,04912	1 : 2036	dto. dto.
"	0,9	0,061017	1 : 1637	dto. dto.
"	1,0	0,06666	1 : 1500	dto. dto.
"	1,5	0,09913	1 : 1009	dto. dto.
"	2,0	0,114286	1 : 875	Geringe Wachstumsver- langsamung.
"	2,5	0,13333	1 : 750	dto. dto.
"	3,0	0,15	1 : 666	dto. dto.

Borsäure ($\text{BO}_4 \text{H}_3$)

Zu 5 cc 5% neutraler F.-P.- Gelatine.	Zusatz einer Lösung von 3,5% $\text{BO}_4 \text{H}_3$ cc.	Nährboden ent- hält also $\text{BO}_4 \text{H}_3$ %	Bezogen auf 1,0 $\text{BO}_4 \text{H}_3$ 1,0 :	Resultat.
"	0,1	0,06863	1 : 1457	Wachstum verlangsamt. Trichterförmige Verflüs- sigung der Gelatine. Or- angene Farbe.
"	0,3	0,19811	1 : 505	Wachstum eben noch zu constatiren.
"	0,5	0,311818	1 : 327	Wachstum findet nicht mehr statt.
"	0,7	0,42982	1 : 233	dto.
"	0,9	0,53389	1 : 187	dto.
"	1,0	0,5833	1 : 170	dto.
"	1,5	0,8076	1 : 124	dto.
"	2,0	1,0000	1 : 100	dto.
"	2,5	1,1666	1 : 86	dto.
"	3,0	1,3125	1 : 76	dto.

Oxalsäure (COOH_2)

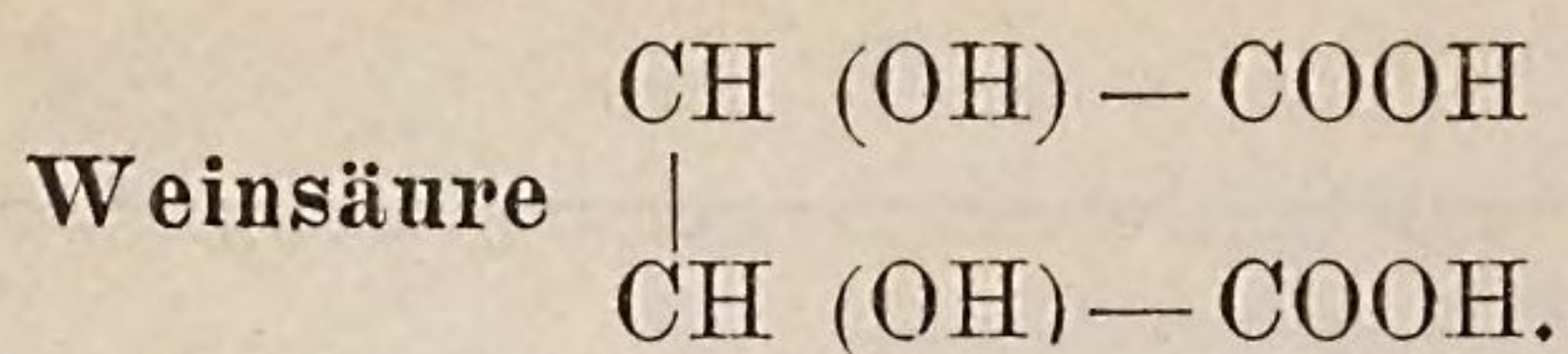
Zu 5 cc 5% neutraler F.-P.- Gelatine.	Zusatz einer Lösung von 1% $(\text{COOH})_2$ cc.	Nährboden ent- hält $(\text{COOH})_2$ %	Bezogen auf 1,0 $(\text{COOH})_2$ 1,0 :	Resultat.
"	0,1	0,0196	1 : 5102	Entwicklung wie im Kon- trollglas. Gelatine ver- flüssigend.
"	0,3	0,0566	1 : 1766	dto. dto.
"	0,5	0,0909	1 : 1100	dto. dto.
"	0,7	0,1228	1 : 814	Wachstum verlangsamt.
"	0,9	0,1525	1 : 655	dto.
"	1,0	0,1666	1 : 600	Etwa die Hälfte der Gela- tine ist verflüssigt. Or- angene Farbe.
"	1,5	0,2307	1 : 433	Wachstum bleibt aus.
"	2,0	0,2857	1 : 350	dto. dto.
"	2,5	0,3333	1 : 300	dto. dto.
"	3,0	0,375	1 : 266	dto. dto.

Essigsäure ($\text{CH}_3 \text{COOH}$)

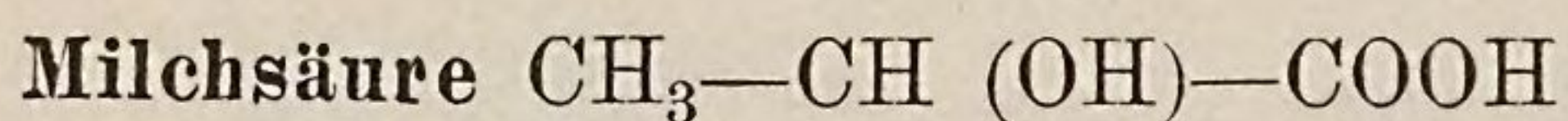
Zu 5 cc 5% neutraler F.-P.- Gelatine.	Zusatz einer Lösung von 0,91% CH_3COOH cc.	Nährboden ent- hält also $\text{CH}_3 \text{COOH}$ %	Bezogen auf 1,0 $\text{CH}_3 \text{COOH}$ 1,0 :	Resultat.
"	0,1	0,0179	1 : 5586	Wachstum wie im Kontroll- glas. Gelatine verflüssigend.
"	0,2	0,035	1 : 2857	dto. dto.
"	0,3	0,0515	1 : 1941	Beginnende Verlangsamung. Gelatine verflüssigend. Orangene Farbe.
"	0,4	0,0674	1 : 1483	Zunahme der Wachstums- verlangsamung.
"	0,5	0,0827	1 : 1209	dto. dto.
"	0,6	0,0994	1 : 1006	dto. dto.
"	0,7	0,1117	1 : 895	dto. dto.
"	0,8	0,1255	1 : 796	Wachstum eben noch zu constatiren.
"	0,9	0,1388	1 : 720	Kein Wachstum.
"	1,0	0,1516	1 : 656	dto.

Citronensäure ($\text{C}_6 \text{H}_8 \text{O}_7$)

Zu 5 cc. 5% neutraler F.-P. Gelatine.	Zusatz einer Lösung von 1% $\text{C}_6 \text{H}_8 \text{O}_7$ cc.	Nährboden ent- hält also $\text{C}_6 \text{H}_8 \text{O}_7$ %	Bezogen auf 1,0 $\text{C}_6 \text{H}_8 \text{O}_7$ 1,0 :	Resultat.
"	0,1	0,0196	1 : 5102	Wachstum wie im Kon- trollglas.
"	0,3	0,0566	1 : 1766	dto.
"	0,5	0,0909	1 : 1100	dto.
"	0,7	0,1228	1 : 814	Wachstumsverlangsamung Gelatine verflüssigend.
"	0,9	0,1525	1 : 655	Wachstum nur noch in Eintrübung des Impf- stichs zu constatiren.
"	1,0	0,1666	1 : 600	dto. dto
"	1,5	0,2307	1 : 433	Wachstum bleibt aus.
"	2,0	0,2857	1 : 350	dto.
"	2,5	0,3333	1 : 300	dto.
"	3,0	0,375	1 : 266	dto.



Zu 5 cc 5% neutraler F.-P.- Gelatine.	Zusatz einer Lösung von 1% Weinsäure cc.	Nährboden ent- hält also Weinsäure %	Bezogen auf 1,0 Weinsäure 1,0 :	Resultat.
"	0,1	0,0196	1 : 5102	Wachstum wie im Kon- trollglas. Gelatine ver- flüssigend.
"	0,3	0,0566	1 : 1766	Allmähliche Zunahme der Wachstumsverlangsam- ung. Gelatine Verflüssig- end. Orangene Farbe.
"	0,5	0,0909	1 : 1100	
"	0,7	0,1228	1 : 814	
"	0,9	0,1525	1 : 655	
"	1,0	0,1666	1 : 600	
"	1,5	0,2307	1 : 433	Wachstum bleibt aus.
"	2,0	0,2857	1 : 350	dto.
"	2,5	0,3333	1 : 300	dto.
"	3,0	0,375	1 : 266	dto.



Zu 5 cc 5% neutraler F.-P.- Gelatine.	Zusatz einer Lösung von 1% Milchsäure cc.	Nährboden ent- hält also Milchsäure %	Bezogen auf 1,0 Milchsäure 1,0 :	Resultat.
"	0,1	0,0196	1 : 5102	Wachstum um ein Geringes verlangsamt. Art d. Gela- tineverflüssigung u. Farbe wie im Kontrollglas.
"	0,3	0,0566	1 : 1766	} Zunahme der Verlangsam- ung.
"	0,5	0,0909	1 : 1100	
"	0,7	0,1228	1 : 814	
"	0,9	0,1525	1 : 655	} Napfförm. Einziehung d. Ge- latine durch einen orange- nen Nagel, dessen dellen- förm. Köpfchen etwa 3—4 mm im Durchm. hatte.
"	1,0	0,1666	1 : 600	
"	1,5	0,2307	1 : 433	
"	2,0	0,2857	1 : 350	
"	2,5	0,3333	1 : 300	
"	3,0	0,375	1 : 266	Abnahme der bei Zusatz von 0,7 cc notirten Ver- hältnisse.
"				Wachstum bleibt aus.

Benzoessäure ($C_6 H_5 COOH$).

Zu 5 cc 50% neutraler F.-P. Gelatine.	Zusatz einer Lösung von 0,25% $C_6 H_5 COOH$ cc.	Nährboden ent- hält also $C_6 H_5 COOH$ %	Bezogen auf 1,0 $C_6 H_5 COOH$ 1,0 :	Resultat.
"	0,1	0,0049	1 : 20408	Wachsthum wie im Controll- glas. Gelatine verflüssigend.
"	0,3	0,0141	1 : 7064	dto. dto.
"	0,5	0,0227	1 : 4400	dto. dto.
"	0,7	0,0307	1 : 3256	dto. dto.
"	0,9	0,0381	1 : 2620	dto. dto.
"	1,0	0,0416	1 : 2400	dto. dto.
"	1,5	0,0576	1 : 1732	dto. dto.
"	2,0	0,0714	1 : 1400	Geringe Verlangsamung. Gelatine verflüssigend.
"	2,5	0,0833	1 : 1200	Wachsthum etwa um ein Drittel verlangsamt.
"	3,0	0,093	1 : 1064	Gelatine trichterförmig ver- flüssigend. Orangene Farbe. dto. dto.
"	$C_6 H_5 COOH$ bis zur Sättigung.	0,25	1 : 400	Kein Wachsthum.

Salicylsäure ($C_6 H_4 (OH) COOH$).

Zu 5 cc. 50% neutraler F.-P. Gelatine.	Zusatz einer heissen Lösung von 1% $C_6 H_4 (OH) COOH$ cc.	Nährboden ent- hält also $C_6 H_4 (OH) COOH$ %	Bezogen auf 1,0 $C_6 H_4 (OH) COOH$ 1,0 :	Resultat.
"	0,1	0,0196	1 : 5102	Wachsthum wie im Controll- glas. Gelatine verflüssigend.
"	0,3	0,0566	1 : 1766	Verlangsamung etwa um ein Drittel. Gelatine flüssig Orangene Farbe.
"	0,5	0,0909	1 : 1100	Tief orangefarbiger Nagel. Dellenförmiges Köpfchen etwa 4 mm im Durch- messer. Gelatine fest.
"	0,7	0,1228	1 : 814	Wachsthum eben noch zu constatiren.
"	0,9	0,1525	1 : 655	Wachsthum bleibt aus.
"	1,0	0,1666	1 : 600	dto.
"	1,5	0,2307	1 : 433	dto.
"	2,0	0,2857	1 : 350	dto.
"	2,5	0,3333	1 : 300	dto.
"	3,0	0,375	1 : 266	dto.

Jod-Jodkalium.

Zu 5 cc 5% neutraler F.-P. Gelatine.	Zusatz einer Lösung 1,0 Jod 100 H ₂ O. Jodkali bis zur Lösung cc	Nährboden be- kommt also freies Jod %	Bezogen auf 1,0 Jod 1,0:	Resultat.
„	0,1	0,0196	1 : 51' 2	Wachsthum etwa ein Drit- tel verlangsamt. Gelatine verflüssigt. Orangene Farbe.
„	0,3	0,0566	1 : 1766	Leichte Trübung des Impf- stichs.
„	0,5	0,0909	1 : 1100	} Wachsthum bleibt aus.
„	0,7	0,1228	1 : 814	
„	0,9	0,1525	1 : 655	
„	1,0	0,1666	1 : 600	
„	1,5	0,2307	1 : 433	
„	2,0	0,2857	1 : 350	
„	2,5	0,3333	1 : 300	
„	3,0	0,375	1 : 266	

Arsenigsaures Kalium.

Zu 5 cc. 5% neutraler F.-P. Gelatine.	Zusatz einer Lösung von 1,0 auf 90,0 H ₂ O cc.	Nährboden ent- hält also Arsenigsaures Kalium %	Bezogen auf 1,0 Arsenigsaures Kalium. 1,0:	Resultat.
„	0,1	0,0217	1 : 4608	Wachsthumverlangsamung Gelatine verflüssigend. Orangene Farbe.
„	0,3	0,0628	1 : 1592	Mässige trichterförm. Ver- flüssigung. Orang. Farbe.
„	0,5	0,1010	1 : 990	Nagelwachsthum, dellenför- miges Köpfchen 4 mm Durchmesser. Graugelb- liche Farbe.
„	0,7	0,1364	1 : 733	} Wachsthum bleibt aus.
„	0,9	0,1694	1 : 590	
„	1,0	0,1851	1 : 540	
„	1,5	0,2564	1 : 390	
„	2,0	0,3174	1 : 315	
„	2,5	0,3703	1 : 270	
„	3,0	0,4166	1 : 240	

Kohlensaures Natrium ($\text{Na}_2 \text{CO}_3$)

Zu 5 cc 5% neutraler F.-P.- Gelatine.	Zusatz einer Lösung von 5% $\text{Na}_2 \text{CO}_3$ cc.	Nährboden ent- hält also $\text{Na}_2 \text{CO}_3$ %	Bezogen auf 1,0 $\text{Na}_2 \text{CO}_3$ 1,0:	Resultat.
"	0,1	0,0980	1 : 1020	Wachsthum wie im Kontroll- glas. Gelatine verflüssigend.
"	0,3	0,2830	1 : 353	dto. dto.
"	0,5	0,4545	1 : 220	dto. dto.
"	0,7	0,6140	4 : 162	dto. dto.
"	0,9	0,7625	1 : 131	Beginnende Verlangsamung. Gelatine verflüssigend.
"	1,0	0,8330	1 : 120	Gelatine fest. Tieforangener Nagel, dessen scheiben- förmiger Kopf nur einen schmalen Saum der Gela- tineoberfläche frei lässt.
"	1,5	1,1535	1 : 86	Zunehmende Verlangsamung Gelatine fest.
"	2,0	1,4285	1 : 70	Leicht gelbl. linsengrosser Hof an der Oberfläche.
"	2,5	1,6665	1 : 60	Wachsthum eben noch zu constatiren. Gelat. fest.
"	3,0	1,875	1 : 53	Wachsthum bleibt aus.
"	3,5	2,005	1 : 49	dto. dto.

Schwefelsaures Natrium ($\text{Na}_2 \text{SO}_4$)

Zu 5 cc 5% neutraler F.-P.- Gelatine.	Zusatz einer Lösung von 9% $\text{Na}_2 \text{SO}_4$ cc.	Nährboden ent- hält also $\text{Na}_2 \text{SO}_4$ %	Bezogen auf 1,0 $\text{Na}_2 \text{SO}_4$ 1,0:	Resultat.
"	0,1	0,1764	1 : 566	Wachsthum wie im Kon- trollglas. Gelatine flüssig.
"	0,3	0,5094	1 : 196	Bemerkenswerther Einfluss nicht zu verzeichnen.
"	0,5	0,8181	1 : 122	
"	0,7	1,1052	1 : 90	
"	0,9	1,3725	1 : 72	
"	1,0	1,4994	1 : 66	
"	1,5	2,0763	1 : 48	
"	2,0	2,5713	1 : 38	
"	2,5	2,9997	1 : 33	
"	3,0	3,375	1 : 29	

Salpetersaures Kalium (K NO_3)

Zn 5 cc 50% neutraler F.-P.- Gelatine.	Zusatz einer Lösung von 20% K NO_3 cc.	Nährboden ent- hält also K NO_3 %	Bezogen auf 1,0 K NO_3 1,0 :	Resultat.
"	0,1	0,392	1 : 255	Wachsthum wie im Controll- glas. Gelatine verflüssigend.
"	0,3	1,132	1 : 88	Beeinflussung der Ent- wicklung nicht zu be- merken.
"	0,5	1,818	1 : 55	
"	0,7	2,456	1 : 40	
"	0,9	3,050	1 : 32	
"	1,0	3,332	1 : 30	
"	1,5	4,614	1 : 21	
"	2,0	5,714	1 : 17	
"	2,5	6,666	1 : 15	
"	3,0	7,50	1 : 13	

Chlorsaures Kalium (K Cl O_3)

Zu 5 cc 50% neutraler F.-P.- Gelatine.	Zusatz einer Lösung von 50% K Cl O_3 cc.	Nährboden ent- hält also K Cl O_3 %	Bezogen auf 1,0 K Cl O_3 1,0 :	Resultat.
"	0,1	0,0980	1 : 1020	Wachsthum wie im Controll- glas.
"	0,3	0,2830	1 : 353	
"	0,5	0,4545	1 : 220	
"	0,7	0,6140	1 : 162	
"	0,9	0,7625	1 : 131	
"	1,0	0,8330	1 : 120	
"	1,5	1,1535	1 : 86	
"	2,0	1,4285	1 : 70	
"	2,5	1,6665	1 : 60	
"	3,0	1,875	1 : 53	

Essigsäure Thonerde

Zu 5 cc 50/ ₀ neutraler F.-P.- Gelatine.	Zusatz einer Lösung von 20/ ₀ Essigsäure Thonerde cc.	Nährboden ent- hält also Essig- säure Thonerde 0/ ₀	Bezogen auf 1,0 Essigsäure Thonerde 1,0 :	Resultat.
"	0,1	0,0392	1 : 2551	Wachsthum verlangsamt. Gelatine verflüssigend.
"	0,3	0,1132	1 : 883	Bedeutende Zunahme der Entwicklungshemmung. Leichte napfförmige Ver- flüssigg. Orangene Farbe.
"	0,5	0,1818	1 : 550	Wachsthum nicht mehr zu constatiren.
"	0,7	0,2456	1 : 407	dto.
"	0,9	0,3050	1 : 327	dto.
"	1,0	0,3332	1 : 300	dto.
"	1,5	0,4614	1 : 216	dto.
"	2,0	0,5714	1 : 175	dto.
"	2,5	0,6666	1 : 150	dto.
"	3,0	0,750	1 : 133	dto.

Sublimat (Hg Cl₂)

Zu 5 cc 50/ ₀ neutraler F.-P.- Gelatine.	Zusatz einer Lösung von 0,010/ ₀ Hg Cl ₂ cc.	Nährboden ent- hält also Hg Cl ₂ 0/ ₀	Bezogen auf 1,0 Hg Cl ₂ 1,0 :	Resultat.
"	0,1	0,000196	1 : 510200	Wachsthum um ein Geringes verlangsamt. Gelatine verflüssigend.
"	0,3	0,00056	1 : 176600	Bedeutende Verlangsamung. Gelatine in Form eines kleinen Trichters ver- flüssigt. Orangene Farbe.
"	0,5	0,00090	1 : 110000	dto. dto.
"	0,7	0,00122	1 : 81400	Wachsthum bleibt aus.
"	0,9	0,00152	1 : 65500	dto.
"	1,0	0,00166	1 : 60000	dto.
"	1,5	0,00230	1 : 43300	dto.
"	2,0	0,00285	1 : 35000	dto.

OH.
Chloralhydrat $C\ Cl_3 - CH$
 OH.

Zu 5 cc 5 ⁰ / ₀ neutraler F.-P.- Gelatine.	Zusatz einer Lösung von 2 ⁰ / ₀ Chloralhydrat cc.	Nährboden ent- hält also Chloralhydrat ‰	Bezogen auf 1,0 Chloral- hydrat 1,0:	Resultat.
„	0,1	0,0392	1 : 2551	Wachsthum merklich ver- langsamt. Gelatine trich- terförmig verflüssigt. Or- angene Farbe.
„	0,3	0,1132	1 : 883	Farbe unverändert. Kleiner- werden des Trichters.
„	0,5	0,1818	1 : 550	dto. dto.
„	0,7	0,2456	1 : 407	dto. dto.
„	0,9	0,3050	1 : 327	Nagelwachsthum. Intensiv orangener Impfstich und kleiner orangener Hof an der Oberfläche.
„	1,0	0,3332	1 : 300	dto. dto.
„	1,5	0,4614	1 : 216	Eintrübung des Impfstichs.
„	2,0	0,5714	1 : 175	dto.
„	2,5	0,6666	1 : 150	Wachsthum vielleicht eben noch zu constatiren.
„	3,0	0,750	1 : 133	Wachsthum bleibt aus.

Rohrzucker ($C_{12}\ H_{22}\ O_{11}$)

Zu 5 cc 5 ⁰ / ₀ neutraler F.-P.- Gelatine.	Zusatz einer Lösung von $C_{12}\ H_{22}\ O_{11}$ cc.	Nährboden ent- hält also $C_{12}\ H_{22}\ O_{11}$ ‰	Bezogen auf 1,0 $C_{12}\ H_{22}\ O_{11}$ 1,0:	Resultat.
„	1,0	16,0256	1 : 6,2	Wachsthum verlangsamt. Napfförmige Verflüssig- ung der Gelatine. Oran- gene Farbe.
„	2,0	27,4725	1 : 3,6	Zunahme der Wachstums- hemmung bei unverän- deter Farbe.
„	3,0	36,0577	1 : 2,7	dto. dto.
„	4,0	42,735	1 : 2,3	Impfstich leicht gelb ge- färbt. An der Oberfläche ein graugelblicher kreis- förmiger Flor von etwa 1 mm Durchmesser.
„	5,0	48,077	1 : 2,1	Wachsthum eben noch zu constatiren.

Phenol (C₆ H₅ OH)

Zu 5 cc 5 0/0 neutraler F.-P.- Gelatine.	Zusatz einer Lösung von 1 0/0 C ₆ H ₅ OH cc.	Nährboden ent- hält also C ₆ H ₅ OH 0/0	Bezogen auf 1,0 C ₆ H ₅ OH. 1,0 :	Resultat.
"	0,1	0,0196	1 : 5102	Wachsthum um ein Geringes verlangsamt. Gelatine verflüssigend. Orangene Farbe.
"	0,3	0,0566	1 : 1766	Wachsthum um ein Drittel verlangsamt. Gelatine ver- flüssigend.
"	0,5	0,0909	1 : 1100	Nagelwachsthum. Linsen- grosses flaches Köpfchen von orangener Farbe. (Kontrollglas eben ver- flüssigt.)
"	0,7	0,1228	1 : 814	Wachsthum bleibt aus.
"	0,9	0,1525	1 : 655	dto.
"	1,0	0,1666	1 : 600	dto.
"	1,5	0,2307	1 : 433	dto.
"	2,0	0,2857	1 : 350	dto.
"	2,5	0,3333	1 : 300	dto.
"	3,0	0,375	1 : 266	dto.

Thymol (C₁₀ H₁₄ O)

Zu 5 cc 5 0/0 neutraler F.-P.- Gelatine.	Zusatz einer Lösung von 0,1 0/0 C ₁₀ H ₁₄ O cc.	Nährboden ent- hält also C ₁₀ H ₁₄ O 0/0	Bezogen auf 1,0 C ₁₀ H ₁₄ O 1,0 :	Resultat.
"	0,1	0,00196	1 : 51020	Wachsthums - Verlangsam- ung. Verflüssigung der Gelatine. Orangene Farbe.
"	0,3	0,00566	1 : 17660	Bedeutende Zunahme der Verlangsamung.
"	0,5	0,00909	1 : 11000	Wachsthum bleibt aus.
"	0,7	0,01228	1 : 8140	dto.
"	0,9	0,01525	1 : 6550	dto.
"	1,0	0,01666	1 : 6000	dto.
"	1,5	0,02307	1 : 4330	dto.
"	2,0	0,02857	1 : 3500	dto.
"	2,5	0,0333	1 : 3000	dto.
"	3,0	0,0375	1 : 2660	dto.

Resorcin $C_6 H_4 (OH)_2$

Zu 5 cc 5% neutraler F.-P.- Gelatine.	Zusatz einer Lösung von 9% Resorcin	Nährboden ent- hält also $C_6 H_4 (OH)_2$ %	Bezogen auf 1,0 $C_6 H_4 (OH)_2$ 1,0 :	Resultat.
"	0,1	0,1764	1 : 566	Wachstums - Verlangsamung. Gelatine verflüssigend. Orangene Farbe.
"	0,3	0,5094	1 : 196	Wachstum eben noch im Impfstich zu constatiren.
"	0,5	0,8181	1 : 122	Wachstum bleibt aus.
"	0,7	1,1052	1 : 90	dto.
"	0,9	1,3725	1 : 72	dto.
"	1,0	1,4994	1 : 66	dto.
"	1,5	2,0763	1 : 48	dto.
"	2,0	2,5713	1 : 38	dto.
"	2,5	2,9997	1 : 33	dto.
"	3,0	3,375	1 : 29	dto.

Hydrochinon $C_6 H_4 (OH)_2$

Zu 5 cc 5% neutraler F.-P.- Gelatine.	Zusatz einer Lösung von 5% Hydrochinon cc.	Nährboden ent- hält also $C_6 H_4 (OH)_2$ %	Bezogen auf 1,0 $C_6 H_4 (OH)_2$ 1,0 :	Resultat.
"	0,1	0,0980	1 : 1020	Wachstum ein wenig verlangsamt. Gelatine verflüssigend. Orangene Farbe.
"	0,3	0,2830	1 : 353	Wachstum bleibt aus. Durch Sauerstoffabsorption Dunkelfärbung der Gelatine von oben her.
"	0,5	0,4545	1 : 220	
"	0,7	0,6140	1 : 162	
"	0,9	0,7625	1 : 131	
"	1,0	0,8330	1 : 120	
"	1,5	1,1535	1 : 86	
"	2,0	1,4285	1 : 70	
"	2,5	1,6665	1 : 60	
"	3,0	1,875	1 : 53	

Kairin (C₁₀ H₁₃ ON HCl + H₂O.),

Zu 5 cc 50/ ₀ neutraler F.-P.- Gelatine.	Zusatz einer Lösung von 20/ ₀ Kairin cc.	Nährboden ent- hält also Kairin 0/ ₀	Bezogen auf 1,0 Kairin 1,0:	Resultat.
"	0,1	0,0392	1 : 2551	Wachsthums - Verlangsamung. Mässige napfförmige Verflüssigung der Gelatine. Orangene Farbe.
"	0,3	0,1132	1 : 883	Orangenes Nagelwachsthum. Dellenförmiges Köpfchen 3 mm Durchmesser.
"	0,5	0,1818	1 : 550	Wachsthum ähnlich ad. 2. und gerade gut zu constatiren.
"	0,7	0,2456	1 : 407	} Wachsthum bleibt aus. Schichtweise Dunkelfärbung der Gelatine von oben her durch Sauerstoffabsorption.
"	0,9	0,3050	1 : 327	
"	1,0	0,3332	1 : 300	
"	1,5	0,4614	1 : 216	
"	2,0	0,5714	1 : 175	
"	2,5	0,6666	1 : 150	
"	3,0	0,750	1 : 133	

Antipyrin.

Zu 5 cc 50/ ₀ neutraler F.-P.- Gelatine.	Zusatz einer Lösung von 100/ ₀ Antipyrin cc.	Nährboden ent- hält also Antipyrin 0/ ₀	Bezogen auf 1,0 Antipyrin 1,0:	Resultat.
"	0,1	0,196	1 : 510	Wachsthum wie im Controllglas, Gelatine verflüssigt. Orangene Farbe.
"	0,3	0,566	1 : 176	dto.
"	0,5	0,909	1 : 110	Beginnende Verlangsamung.
"	0,7	1,228	1 : 81	dto.
"	0,9	1,525	1 : 65	Trichterförmige Verflüssigung der Gelatine. Orangene Farbe.
"	1,0	1,666	1 : 60	} Orangene Farbe, sonst allmähliche Abnahme der bei Zusatz von 0,9 cc notirten Verhältnisse.
"	1,5	2,307	1 : 43	
"	2,0	2,857	1 : 35	
"	2,5	3,333	1 : 30	
"	3,0	3,75	1 : 26	Wachsthum bleibt aus.

Schwefelsaures Thallin.

Zu 5 cc 50/0 neutraler F.-P.- Gelatine.	Zusatz einer Lösung von 10/0 Thallin. sulph. cc.	Nährboden be- kommt also Thallin. sulph. ‰	Bezogen auf 1,0 Thallin. sulph. 1,0 :	Resultat.
„	0,1	0,0196	1 : 5102	Orangenes Nagelwachs- thum. Dellenförmiger Kopf 5 mm im Durch- messer. Gelatine klar und gleichmässig gefärbt.
„	0,3	0,0566	1 : 1766	Tieforangener Impfstich. An der Oberfläche ein 1 mm durchmessender graugelb- licher Hof. Gelatine klar und gleichmässig gefärbt.
„	0,5	0,0909	1 : 1100	} Wachstum bleibt aus. Die oberflächlichen Schichten sind gedunkelt und diffus getrübt, (wahrscheinlich durch Sauerstoffabsorp- tion.)
„	0,7	0,1228	1 : 814	
„	0,9	0,1525	1 : 655	
„	1,0	0,1666	1 : 600	
„	1,5	0,2307	1 : 433	
„	2,0	0,2857	1 : 350	
„	2,5	0,3333	1 : 300	
„	3,0	0,375	1 : 266	

Weinsaures Thallin.

Zu 5 cc 50/0 neutraler F.-P.- Gelatine.	Zusatz einer Lösung von 10/0 Thallin. tart. ‰	Nährboden be- kommt also Thallin. tart. ‰	Bezogen auf 1,0 Thallin. tart. 1,0 :	Resultat.
„	0,1	0,0196	1 : 5102	Orangenes Nagelwachs- thum. Dellenförmiger Kopf 4 mm im Durch- messer. Gelatine klar und gleichmässig gefärbt.
„	0,3	0,0566	1 : 1766	Eintrübung des Impfstiches. An der Oberfläche ein graugelblicher 1½ mm im Durchmesser zeigen- der Hof. Gelatine klar und gleichmässig gefärbt.
„	0,5	0,0909	1 : 1100	} Wachstum bleibt aus. Die oberflächlichen Schichten sind gedunkelt und diffus gefärbt (wahrscheinlich durch Sauerstoffabsorp- tion.)
„	0,7	0,1228	1 : 814	
„	0,9	0,1525	1 : 655	
„	1,0	0,1666	1 : 600	
„	1,5	0,2307	1 : 433	
„	2,0	0,2857	1 : 350	
„	2,5	0,3333	1 : 300	
„	3,0	0,375	1 : 266	

Salzsaures Chinin C₂₀ H₂₄ N₂ O₂·HCl + 2 H₂ O.

Zu 5 cc 5 ⁰ / ₀ neutraler F.-P.- Gelatine.	Zusatz einer Lösung von 20 ⁰ / ₀ Chin. muriat. cc.	Nährboden er- hielt also Chin. muriat. ‰	Bezogen auf 1,0 Chin. muriat. 1,0 :	Resultat.
„	0,1	0,0392	1 : 2551	Nagelwachsthum, dellen- förmiges oranges Köpf- chen 2 mm im Durch- messer.
„	0,3	0,1132	1 : 833	Wachsthum eben noch gut zu constatiren.
„	0,5	0,1818	1 : 550	} Wachsthum bleibt aus.
„	0,7	0,2456	1 : 407	
„	0,9	0,3050	1 : 327	
„	1,0	0,3332	1 : 300	
„	1,5	0,4614	1 : 216	
„	2,0	0,5714	1 : 175	
„	2,5	0,6666	1 : 150	
„	3,0	0,750	1 : 133	

Salzsaures Morphin C₁₇ H₁₉ NO₃·HCl + 3 H₂ O.

Zu 5 cc 5 ⁰ / ₀ neutraler F.-P.- Gelatine.	Zusatz einer warmen Lösung von 5 ⁰ / ₀ Morphin. muriat. cc.	Nährboden ent- hielt also Morphin. muriat. ‰	Bezogen auf 1,0 Morphin. muriat. 1,0 :	Resultat.
„	0,1	0,0980	1 : 1020	Wachsthum wie im Kontroll- glas.
„	0,3	0,2830	1 : 353	} Allmähliche geringe Zu- nahme der Verlangsamung.
„	0,5	0,4545	1 : 220	
„	0,7	0,6140	1 : 162	
„	0,9	0,7625	1 : 131	
„	1,0	0,8330	1 : 120	
„	1,5	1,1535	1 : 86	
„	2,0	1,4285	1 : 70	
„	2,5	1,6665	1 : 60	Orangener Nagel. Köpfchen 5 mm im Durchmesser.
„	3,0	1,875	1 : 53	Wachsthum noch deutlich zu constatiren.

Salpetersaures Strychnin $C_{21} H_{22} N_2 O_2 \cdot HNO_3$.

Zu 5 cc 5% neutraler F.-P.- Gelatine.	Zusatz einer Lösung von 1% Strychn. nitr. cc.	Nährboden ent- hält also Strychn. nitr. %	Bezogen auf 1,0 Strychn. nitr. 1,0 :	Resultat.
„	0,1	0,0196	1 : 5102	Wachsthum wie im Kontroll- glas.
„	0,3	0,0566	1 : 1766	Allmähliche Zunahme der Wachstumsverlangsam- ung. Sonstige Verhält- nisse wie im Kontrollglas.
„	0,5	0,0909	1 : 1100	
„	0,7	0,1228	1 : 814	
„	0,9	0,1525	1 : 655	
„	1,0	0,1666	1 : 600	
„	1,5	0,2307	1 : 433	Tieforangenes Nagelwachs- thum, Köpfchen 6 mm im Durchmesser.
„	2,0	0,2857	1 : 350	Allmähliche aber minimale Abnahme der bei Zusatz von 1,5cc. notirten Ver- hältnisse. Farbe aber un- verändert.
„	2,5	0,3333	1 : 300	
„	3,0	0,375	1 : 266	

Jodoform, Naphthalin, Campher, Bismuthum subnitricum.

Es war bisher die Wachstumsbeeinflussung des Staphylococcus durch verschiedene Körper in der Weise untersucht worden, dass, wie sich aus den diesbezüglichen Tabellen ergibt, eine wässrige Lösung in verschiedenen Quantitäten zu gleichen Mengen gleichwerthiger Nährgelatine hinzugesetzt wurde, wodurch man eine möglichst gleichmässige Vertheilung der zu prüfenden Substanzen im Nährsubstrat herbeiführen konnte. Bei den nunmehr zu betrachtenden Agentien war ein derartiges Vorgehen unmöglich, entweder weil eine brauchbare Wasserlöslichkeit nicht vorhanden war, oder weil störende Trübungen in der Gelatine auftraten. Sind nun Jodoform, Naphthalin und Campher in Aether gut löslich, so hätte man vielleicht versuchen können, eine derartige Lösung zum Nährboden hinzuzusetzen, um nach Verdunsten des Aethers die betreffenden Körper als feinste Krystallchen über die ganze Gelatine verbreitet in Suspension zu erhalten. Man erhält auf diese Weise eine etwas bessere Vertheilung, als wenn man die Körper in Substanz zu der ver-

flüssigten Gelatine hinzusetzt, um unter fortwährendem Schütteln erstarren zu lassen, ich habe aber von dieser Versuchsanordnung abgesehen, weil die Verhältnisse durch Herbeiziehung des immerhin nicht indifferenten Aethers, der antiseptisch wirkende schwere Weinöle enthält, complicirt werden, namentlich nachdem ich mich überzeugt habe, dass eine selbst mit reinem Aether geschüttelte Gelatine schon an sich ein schlechteres Nährmaterial abgiebt. Ueberdies zersetzt sich ja auch das Jodoform in ätherischer Lösung. Die Ueberlegung nun, in welche Beziehungen in Praxi der Mikroorganismus zu den schlechterdings unlöslichen Krystallen kommen kann, führte zu einem anderen Verfahren. Nehmen wir für's Erste eine trockene mit einer Lage Jodoform oder dergleichen bestreute Wundfläche an, so können bei einer Infection verschiedene Möglichkeiten eintreten. Gelangt ein Mikroorganismus durch den Verband hindurch, so kann er entweder auf den Krystallen liegen bleiben, oder er fällt zwischen denselben hindurch und kommt so mit den Geweben in unmittelbare Berührung. Secernirt die Wunde stärker, so kann dann noch ein dritter Fall eintreten, dass nämlich über die Jodoformlage eine dünne Flüssigkeitsschicht tritt, in der dann die Mikroorganismen zur Suspension kommen könnten. Diese Verhältnisse sollten nach Möglichkeit imitirt werden. Für einen ersten Versuch wurde die Oberfläche von Gelatinegläschen mit einer etwa 1 Millimeter hohen Schicht der oben aufgeführten Agentien bestreut, um hierauf sodann eine etwa hirsekorn-grosse Menge einer Staphylococcenreincultur zu bringen, so dass diese nirgends mit der Gelatine in Berührung kam. Von jedem Körper waren fünf Gläschen neben je einem Controllgläschen aufgestellt, und zeigte sich nur in diesen letzteren ein Wachsthum. Es waren ja diese Resultate aber durchaus nicht wunderbar, da der Infectionsstoff sich deshalb nicht weiter vermehren konnte, weil er mechanisch vom Nährboden getrennt gehalten war, eine Ansicht, die ihre Stütze fand, als ebenso eine Verflüssigung der Gelatine ausblieb, wenn an Stelle des Jodoform oder dergleichen steriler Sand oder einige Wattehärchen zur Bedeckung der Gelatineoberfläche verwandt wurden. Wie wenig übrigens zum Theil die exponirten Coccen durch den Contact mit den betreffenden Körpern geschädigt waren, das zeigte sich, als ich jene Culturen, soweit sie noch auf den Krystallen erkennbar waren, zur Uebertragung auf frische Nährböden verwandte. Von 5 Naphthalingläschen waren

drei zum Abimpfen geeignet, d. h. es konnte aus ihnen noch eine winzige Menge des Impfmateri als an einem Krystall haftend herausgeholt werden. In frische Gelatine gestossen, entwickelten sich in allen drei Fällen vom Naphthalinkörnchen ausgehend gesunde Culturen des *Staphylococcus*. Ein gleiches Resultat konnte von 4 *Bismuthum subnitricum* und von 2 Jodoformröhrchen verzeichnet werden, während 4 Impfungen aus 4 Campher-gläschen erfolglos blieben, obwohl ich auch hier einer Uebertragung von Impfmateri absolut sicher sein konnte. Es sind diese Resultate in sofern ganz interessant, als sie zu den weiteren Beobachtungen ganz schön in Einklang zu bringen sind.

In einer zweiten Versuchsreihe wurden wiederum 25 Gelatinegläschen inficirt, indem an die Oberfläche des Nährbodens eine etwa hirsekorn-grosse Menge einer 10 Tage alten Agar-Agarcultur gebracht wurde bei sorgfältiger Vermeidung irgendwelchen Einstossens. Zu je fünf wurden die so hergerichteten Culturanlagen mit etwa zwei Millimeter hohen Schichten der zu prüfenden Agentien beschüttet und blieben fünf Gläschen zur Controlle stehen. Wie in den Controllgläschen zeigte sich die Verflüssigung der Gelatine in den sämtlichen Naphthalin und *Bismuthum subnitricum*-röhrchen, während das mit Campher bedeckte Impfmateri keinerlei Entwicklung fähig erschien. Unter dem Jodoform wurde in einem Fall Wachsthum beobachtet. Wurde eine inficirte Platin-nadel durch die antiseptische Decke tiefer in die Gelatine eingestossen, so waren die Resultate schwankend und schienen davon abhängig, in wie weit der Infectionsstoff mechanisch abgestreift war.

Für eine dritte Reihe Versuche wurde die Oberfläche von Gelatinegläschen mit einer dünnen Schicht des Antisepticum bedeckt, um hierauf dann noch etwa $1\frac{1}{2}$ cm Nährgelatine zu bringen. Nach dem Erstarren dieser letzteren wurde in sie allein ein Impfstich gemacht. In allen Gläschen wurde eine anfängliche Entwicklung beobachtet, bald jedoch stellten sich wesentliche Unterschiede ein, als die Verflüssigung an die Trennungsschichten herangekommen war. In den Campher-gläschen sistirte jedes Wachsthum ebenso in einigen Jodoformröhrchen, in denen freilich die Trennungsschicht besonders stark war, während sich die Naphthalin und *Bismuthum subnitricum*-schichten als einflusslos zeigten, denn mit fortschreitender Verflüssigung senkten sie sich einfach tiefer, oder es kamen die Krystalle zum Theil an die Oberfläche.

Nach all diesen Resultaten ergibt sich also, dass Campher den Staphylococcus am meisten zu beeinflussen im Stande ist, dass dagegen Jodoform, Naphthalin und Bismuthum subnitricum einen recht zweifelhaften Werth haben, wenn sie trotz innigen Contactes die Coccen am Wachsthum nicht verhindern können. Freilich muss man noch danach streben, die im Thierkörper gegebenen Verhältnisse klarer zu durchschauen, ehe ein definitives Urtheil gesprochen werden kann, denn die Nährgelatine lässt sich noch lange nicht mit einem lebenden Gewebe zusammenstellen, das vielleicht gerade erst vermöge seiner vitalen Eigenschaften einem Körper antiseptische Kraft verleiht.

Hantiren wir aber mit Körpern, welche erst durch den Organismus zum Antisepticum gemacht werden müssen, so begegnen wir einer gewissen Gefahr, denn die Zelle hilft dann Körper produciren, welche sie selbst schädigen müssen und auch leichter schädigen als die viel resistenteren Mikroorganismen. Wie weit aber dann eine antiseptische Wirkung entfaltet werden kann, wie weit zum Beispiel aus dem Jodoform das wirksame Jod frei wird, das sind Verhältnisse, die ein gewisses Risiko mit sich bringen, und thut man vielleicht besser, vor der Hand nur Körper zu verwenden, die wir als Antiseptica κατ' ἐξοχήν ansehen müssen, wenn sie unter allen Umständen, also auch im Reagensglas ihre Schuldigkeit thun. Es hat doch schon etwas Ernüchterndes an sich, wenn man sieht, dass in Nährlösungen, welche z. B. bis 50 % Jodoform enthalten, alle möglichen Luftkeime zur Entwicklung gelangen, zumal man ja noch gar nicht weiss, ob sie wirklich alle unschuldiger Natur sind. Wenn auch hier die Versuchsanordnung daran Schuld ist, wenn sie daran Schuld ist dass unter einer Jodoformdecke sicher pathogene Arten zur Entwicklung kommen können, so sollte doch trotzdem jenes Gefühl der Sicherheit schwinden, das so Viele zu haben scheinen, wenn sie z. B. eine Wunde durch möglichst viel Jodoform bedeckt haben, das vielleicht ganz anderen Verhältnissen seinen Ruf verdankt. Man frage sich nur, wieviel bei einem günstigen Wundverlauf auf Rechnung des Jodoform und wieviel auf Rechnung sonstiger antiseptischer Cautelen und Massnahmen zu setzen ist, d. h. wie viele wirklich reine Jodoformwirkungen zu constatiren sind. Das Vertrauen zu einem Körper aber muss doch in demselben Maasse abnehmen, in dem man Bedingungen constatirt, unter denen er nicht wirksam ist. Die Zahl dieser letzteren ist

aber für alle schlechterdings in Wasser unlöslichen Körper namentlich aber für Naphthalin, Bismuthum subnitricum und Jodoform eine recht grosse, und haben auch für den Thierkörper zum grossen Theil Geltung. Die directen Gefahren schliesslich, welche die Anwendung mancher dieser Agentien mit sich bringt, sollen gar noch nicht einmal mit in Rechnung gezogen werden. Eines jedenfalls ist noch zu überlegen, inweit diese Gefahren direct abhängen von der Möglichkeit einer antiseptischen Wirkung, d. h. ob sie nicht durch Umsetzungsproducte hervorgerufen werden, welche nothwendig auftreten müssen wenn z. B. aus dem Jodoform Jod in der nöthigen Menge frei werden soll. Der bei Jodoformbehandlung wohl regelmässig constatirte Jodbefund im Harn braucht aber der relativen Seltenheit von Jodoformintoxicationen gegenüber nicht gegen diese Ansicht sprechen, da man aus der Constatirung jener Spuren keinen Schluss auf die Weite der Jodoformzerlegung machen kann.

Capitel II.

Einfluss der jenseits von Optimum und Minimum liegenden Temperaturen und die Desinfection von Instrumenten durch brennenden Alkohol.

Hatten mich bisher nur die Temperaturen vom Wachstumsmaximum bis zum Wachstumsminimum beschäftigt, so mussten jetzt eine Reihe von Versuchen mit jenseits jener Grenzen liegenden Temperaturen ausgeführt werden, um nach oben und unten hin den eventuellen Tödtungspunkt zu bestimmen. Zeitliche Entwicklung und Höhe der Temperatur, Einwirkungsdauer, sowie Expositionsbedingungen bezüglich des Menstruum mussten hierbei in die betreffenden Combinationen gebracht werden unter Berücksichtigung des Alters und der Vorgeschichte der Cultur.

Die erste Versuchsreihe betraf inconstante Temperaturen, d. h. das Thermometer stieg in je 10 Minuten um je 10° C an. Waren bestimmte Temperaturen erreicht, dann wurde, von 40° C angefangen, auf frische Nährböden abgeimpft.

Die folgende Tabelle veranschaulicht die Resultate.

Inconstante Temperaturen

Ansteigen des Thermometers in je 10 Minuten um je 10° C.
8 Tage alte Culturen I. Generation.

Abimpfung auf frische Nährböden bei Temperatur von Grad.	Cultur v. Agar-Agar abgehoben und in Wasser aufgeschwemmt. 10 cc H ₂ O auf eine erbsengrosse Cultur.	Cultur v. Agar-Agar abgehoben und auf eine Glasplatte gestrichen.	An Seidenfäden angetrocknet.	Gelatinecultur im Wasserbade exponirt	Der Bodensatz einer Gelatine-Cultur mit etwas verflüssigter Gelatine gemischt auf Glasplatten gestrichen.
40° C	+	+	+	+	+
50° C	+	+	+	+	+
60° C	—	+	+	+	+
70° C	—	+	+	—	+
80° C	+	+	+	—	+
90° C	—	+	+	—	+
100° C	—	—	—	—	+
110° C		—	—	—	—

Als am frühesten abgetödtet erwiesen sich also die im Wasser aufgeschwemmten Culturen, woran wohl das in diesem Menstruum leicht erfolgende Zersprengen der zusammenhaften- den Keime zum grossen Theil Schuld haben mag. Die zähe Gelatine hält grössere Gruppen von Organismen besser zusammen, und erschwert so eine gleichmässige schnelle Temperatureinwirkung, und erklärt es sich vielleicht so, dass die im Wasserbade exponirte Gelatinecultur eine höhere Temperatur zu ihrer Abtödtung erforderte. Wie übrigens durch enges Zusammenliegen die Mikroorganismen sich gegenseitig schützen können, das zeigen jene Versuche, in denen trockene Hitze zur Verwendung kam. Wurden die Culturmassen ohne anhaftenden Nährboden von der Agar-Agarfläche abgehoben und auf Glasplatten gestrichen oder an Seidenfäden angetrocknet, so sahen wir vorstehender Tabelle entsprechend erst bei einer Temperaturhöhe von 100° C vollkommene Sterilisation eintreten. Die höchste Widerstandsfähigkeit endlich erhielten die Coccen, wenn sie dichter aneinander liegend noch von einer Gelatinehülle umgeben waren, indem erst bei 110° C, in einem anderen Falle sogar erst bei 120° C jede Lebensfähigkeit vernichtet gefunden werden konnte.

Stieg das Thermometer etwas schneller an, also in je 6 Minuten um je 10° C, so wurden die Tödtungspunkte ein wenig höher gelegen befunden, wenn z. B. in einem Fall die Wasseraufschwemmung bei 80° C, die im Wasserbade ausgesetzte Gelatinecultur bei 100° C sicher sterilisirt war.

Eine weitere Versuchsreihe betraf constante Temperaturen, d. h. es wurden die Culturen unter den oben aufgeführten verschiedenen Expositionsbedingungen einer gleichbleibenden Temperatur gewisser Höhe eine bestimmte Zeit ausgesetzt, um sodann auf frische Nährböden überzuimpfen. Eine Temperatur von 40° C hatte unter keiner Bedingung auch nach einem Tag nicht das Fortpflanzungsvermögen alterirt. 50° C genügten um innerhalb einer halben Stunde die in Wasser aufgeschwemmten Culturen abzutödten, während für alle anderen Expositionsbedingungen noch lebensfähige Keime constatirt werden konnten. Einstündige Einwirkung von 80° C hatte stets vollkommene Sterilisation zur Folge, während 60° C nach einer Stunde noch einige Seidenfäden entwicklungsfähig liess, wie auch vereinzelte von den Glasplattenculturen inficirte Gelatinegläschen eine Entwicklung zeigten.

Spielte weiter hin schon für das Temperaturmaximum das Alter der Muttercultur eine Rolle, so sehen wir auch mit dem Alter die Empfindlichkeit der Coccen gegen höhere Temperaturen zunehmen. Allgemeine gültige Daten freilich zu geben, um etwa für ein bestimmtes Alter einer Colonie bezüglich Einwirkungs-dauer und Höhe der Temperatur Zahlen zu fixiren, dürfte kaum möglich sein und hätte vielleicht auch wenig Werth. *Rodet's*¹⁾ Befund z. B., dass von derselben Muttercultur stammende 4, 9 und 14 Tage alte, bei gleichen Ernährungsverhältnissen einer Temperatur von 52° ausgesetzte Züchtungen nach einer Stunde bis auf die beiden jüngsten abgetödtet seien, konnte ich nicht bestätigen.

Ueber die Abtödtung der Staphylococcen durch Kälte vermag ich wenig zu sagen, da es nicht gelang, das Thermometer eine entsprechende Zeit ohne jede Schwankung auf einer gewünschten Tiefe zu erhalten. Gelatineculturen oder Aufschwemmungen in Wasser, welche für 24 Stunden fest gefroren waren, liessen sich nach dem Wiederaufthauen übertragen, selbst wenn das Einfrieren öfter wiederholt wurde. Nur in zwei Fällen zeigten sich erbsengrosse, in 15 cc Wasser aufgeschwemmte Mengen einer 4 Wochen alten Agar-Agarcultur nach etwa 20stündigem Einfrieren getödtet.

Es wurden hier noch einige Versuche eingeschaltet, welche ein practisches Interesse beanspruchen dürften, als sie die Desinfection von Instrumenten durch Eintauchen in Alkohol und nachfolgendem Abbrennen betrafen, eine Sitte, die man so häufig angewandt und empfohlen sieht. Messer, Scheeren und namentlich Katheter wurden in verschiedenster Weise durch Antrocknen des Staphylococcus inficirt. Nach dem Eintauchen in Alcohol und Abbrennen desselben wurde von dem exponirten noch sichtbaren Infectionsstoff auf frische Nährböden übertragen. Wenn die Culturen auf glatte Flächen wie Messer oder Scheerenklingen gestrichen waren, so zeigten sie sich schon in der Regel nach einmaligem Abbrennen abgetödtet, wenn sie nicht in allzudicker Schicht aufgetragen waren. Freilich haben diese positiven Impfresultate keine weitere Bedeutung, weil in diesen Fällen schon das Ansehen der Klingen von einem Gebrauch abgehalten hätte. War dagegen die Cultur in Ritzen, wie etwa die Narbe einer

¹⁾ *Rodet* l. c.

Scheerenschraube, oder die Vereinigung von Talon und Griff eines Messers gebracht, so konnten in einigen Fällen selbst nach dreimaligem Abbrennen noch lebensfähige Keime nachgewiesen werden.

Am allerschwierigsten und ungünstigsten stellten sich die Dinge, wenn das Infectionsmaterial in das todte Ende eines Katheterschnabels gebracht worden war, indem hier fast regelmässig trotz mehrmaligen Abbrennens lebende Staphylococcen gefunden wurden. Längeres Liegenlassen im Alcohol erst besserte ein wenig das Resultat. Freilich, die von mir gesetzten Bedingungen waren nicht eben günstig für eine erfolgreiche Desinfection, aber ich war der Ueberzeugung, dass man die schwierigsten Verhältnisse wählen müsse, um sich von dem wahren Werth des Vorgehens überzeugen zu können. Jedenfalls möchte ich es nach meinen Versuchen für verwerflich erklären, sich auf jenes Abbrennen allein zu verlassen, namentlich für lange nicht gebrauchte Instrumente, bei denen der Infectionsstoff durch festes Zusammentrocknen schwer zugänglich geworden ist.

Schweflige Säure, Chlor, Jod und Bromdämpfe tödteten die Staphylococcen in kürzester Zeit. Ebenso der strömende Wasserdampf.

Abschnitt V.

Vorkommen ausserhalb des Thierkörpers und die vitale Energie des *Staphylococcus aureus*.

Um über das Vorkommen des *Staphylococcus* ausserhalb des Thierkörpers Einiges zu erfahren, wurden verschiedene Proben von Fluss- und Leitungswasser untersucht, eben |so wenig aber wie bei den nicht wenigen Luftuntersuchungen konnte der gewünschte Mikroorganismus constatirt werden. Als sodann nach *Passet's* Vorgänge eine Reihe von Abwässern, Cloakenschlamm und Mist untersucht wurden, waren die Resultate ebenfalls negativ und nur die Bodenuntersuchungen ergaben in einem einzigen Falle orangene Colonien.

Alle diese Untersuchungen mussten sich freilich in bescheidenen Grenzen bewegen und sind natürlich absolut keine Schlüsse zu ziehen, immerhin wäre es interessant zu erfahren, ob der im oberflächlichen Humus gefundene Mikroorganismus auch in tieferen Erdschichten anzutreffen wäre, und unter welchen Bedingungen. Freilich gehört eine überaus grosse Reihe von Untersuchungen dazu, um das Wesentliche vom Zufälligen zu trennen und biologische Daten entnehmen zu können; es sind aber schon an sich derartige Versuche interessant, weil man mit ihnen an Fragen von hoher Bedeutung herantritt.

Bei der ausserordentlichen Kleinheit und über jede Vorstellung hinausgehenden Leichtigkeit kleiner Spaltpilze, werden dieselben selbst durch die geringsten Luftströmungen fortgeführt, und lässt sich aus dieser Thatsache mit Rücksicht auf die Stellung der Mikroorganismen im Haushalt der Natur ihre enorme Verbreitung erklären. Trotz dieser Verbreitung bedingen aber die

physiologischen Differenzen der einzelnen Arten wiederum eine gewisse Gesetzmässigkeit im Vorkommen, dessen Extreme ausserordentlich weit auseinander zu liegen scheinen, und wenn die einen nur unter ganz bestimmten Verhältnissen ihre Existenzbedingungen finden, so sehen wir andere überall da gedeihen, wo sie überhaupt mit organischer Substanz in Berührung kommen. Wie *Koch* gezeigt hat, sind die oberflächlichen Erdschichten ausserordentlich reich an Mikroorganismen und zwar vorwiegend an Bacillen, während, wenn der Boden mit Düngerjauche imprägnirt ist, die Coccen überwiegend sind. Mit zunehmender Tiefe nimmt der Boden, mit zunehmender Entfernung von der Küste nimmt die Meeresluft an Mikroorganismen ab, wie auch mit der Erhebung über dem Meeresspiegel immer weniger Schizomyceten gefunden werden. Es knüpfen sich alle diese Beobachtungen auch sicher an bestimmte Arten, und sind wohl die in bedeutender Meerestiefe gefundenen Spaltpilze auch physiologisch anders characterisirt. Wenn das Miasma dann weiter an eine bestimmte Oertlichkeit gebunden ist, so können wir daraus den Schluss ziehen, dass den Lebensbedingungen des betreffenden Mikroorganismus engere Grenzen gesteckt sind, und nach dieser Analogie werden uns Untersuchungen über das Vorkommen irgend eines Mikroorganismus in der Natur vielleicht zu biologischen Schlüssen führen können. Uebersehen wir schliesslich die Verhältnisse, unter denen ein Mikroorganismus in der Natur sich findet, so öffnen sich vielleicht neue Gesichtspunkte für das Experiment oder es wird eine andere Deutung der im Reagensglas schon gemachten Befunde vorgeschrieben.

In diesen Ueberlegungen glaubte ich auch meinerseits den Verhältnissen entsprechend Versuche anstellen zu müssen, und wenn sie auch ziemlich resultatlos geblieben sind, so können sie vielleicht doch zu einem Vergleich mit den Untersuchungen Anderer dienen.

Bezüglich der Lebensdauer des *Staphylococcus* äussert sich *Rodet* ¹⁾ dahin, dass man im Besitze einer kräftigen Cultur sich nicht damit begnügen dürfe, diese vor Verunreinigungen zu schützen, sondern man müsse, um sich nicht in kurzer Zeit einem vollständigen Absterben auszusetzen, sobald als möglich auf frischen Nährboden übertragen. Eine so hochgradige Empfind-

¹⁾ *Rodet* l. c.

lichkeit, eine so schnell erlöschende Fortpflanzungsfähigkeit, wie sie von *Rodet* geschildert wird, konnte ich eigentlich nicht beobachten, wenn z. B. über ein Jahr alte Culturen sich noch übertragen liessen.

Für meine Versuche hat sich nun ergeben, dass der als erste Generation aus dem Thierkörper gezüchteten Cultur die höchste Lebenskraft innewohnt, und da wir im Reagensglas die Ernährungsverhältnisse, wie sie im Thierkörper gefunden werden, nicht reproduciren können, so nimmt für diese erste Generation die Lebensenergie ab, indem sich z. B. eine gegen Temperatureinflüsse erhöhte Empfindlichkeit geltend macht. Ganz allmählich erst erlischt jede Fortpflanzungsfähigkeit, bald früher, bald später, je nach den verschiedenen Bedingungen, unter denen die Culturen aufbewahrt werden. Ob wir die klinischen Erfahrungen für eine Beurtheilung der Lebensdauer des *Staphylococcus* verwerthen können, das möchte ich noch vor der Hand dahingestellt sein lassen, und wenn auch aus einigen Krankengeschichten hervorgeht, dass zwischen zwei osteomyelitischen Attaquen 25, 30, ja 50 Jahre liegen können, so brauchen wir daraus noch nicht auf eine bedeutende Lebenszähigkeit des inficirenden Agens zu schliessen, da wir eine Neuinfection nicht sicher auszuschliessen vermögen.

Impft man sobald als möglich immer und immer wieder auf frische Nährböden, so kann man einen mittleren Werth von Lebensenergie bewahren, ja man kann sogar einer älteren Muttercultur gegenüber die Fortpflanzungsfähigkeit durch dieses öftere Uebertragen noch bis zu einem gewissen Grade steigern. Die höchste Lebensenergie aber, die sich durch kräftiges Wachsthum und hohe Widerstandsfähigkeit gegen schädigende Einflüsse documentirt, erhält man erst wieder, wenn man die Cultur den Thierkörper passiren lässt.

Rodet führt dann weiter aus, dass mit dem Alter der Cultur die Virulenz abnehme, wenn er sagt: „Lors que j'ai tenté d'injecter des cultures un peu anciennes, je n'ai obtenu que des effets médiocres ou nuls, toutes mes cultures très actives étaient des cultures jeunes.“ Ebenso spricht sich *Passet* dahin aus, dass frische Culturen sich beim Thierexperiment wirksamer erweisen, als ältere, die *Ribbert* andererseits wieder für geeigneter fand. Für meine doch immerhin ziemlich zahlreichen Thierversuche konnte ich bedeutende und vor Allem durchgehende Differenzen zwischen der Wirkungsweise alter und junger Culturen nicht

constatiren, und möchte ich auch, wenn Andere mit älteren Culturen unbedeutendere Wirkungen auf den Thierkörper erzielten, als mit jungen, hierin nicht eine Folge abgeschwächter Virulenz sehen. Injicire ich auch einem Thier mit einer alten Cultur vielleicht mehr lebensfähige Keime, als einem zweiten mit einer jungen, so dürften die bei ersterem manchmal nur unbedeutenden Läsionen desshalb nicht für eine abgeschwächte Virulenz alter Culturen sprechen, weil ja die in alten Culturen vorhandenen Keime eine abgeschwächte Fortpflanzungsfähigkeit und Widerstandskraft haben, und somit ein grosser Theil derselben von der vitalen Energie der thierischen Zelle überwunden wird. Fortpflanzungsenergie und Widerstandskraft sind aber durchaus nicht mit Virulenz gleichwerthig zu erachten, weil der Grad der Virulenz allein abhängig ist von der Art der chemischen Thätigkeit der Mikroorganismen. Will ich also ein Urtheil über den Virulenzgrad zweier Culturen bekommen, so muss ich vor Allem die Forderung stellen, dass sich beide Impfstoffe in den Thierkörpern in gleicher Weise vermehren, wie es für den abgeschwächten und virulenten Milzbrand der Fall ist. Ob übrigens in der That mit dem Alter der Culturen des *Staphylococcus* die Art der chemischen Thätigkeit eine andere werden kann, das möchte ich vor der Hand noch dahingestellt sein lassen, denn für meine Versuche wurden die chemischen Umsetzungsproducte niemals durch das Alter der zur Impfung verwandten Cultur modificirt.

Eine fünf Monate alte Cultur rief auf sterile Milch gebracht, Milch- und Buttersäuregährung hervor, ebenso wie eine wenige Tage alte aus dem Thierkörper soeben angezüchtete, die Umsetzungsproducte des Milch-Rohr- und Traubenzuckers, des Glycerins u. s. w. waren in beiden Fällen dieselben.

Nach *Rodet* soll dann weiter nicht allein mit dem Alter, sondern auch mit der höheren Generation die Virulenz abnehmen. Bei zweitägigem Ueberimpfen auf frische Nährböden tödtete die 4. Generation ein Kaninchen in 3 Tagen, die 19. Generation dagegen erst in 4 Tagen trotz doppelter Injectionsmenge. Ob man aus diesem einen Versuch einen Schluss ziehen kann, möchte ich um so weniger zugeben, als schon die Thätigkeit der Mikroorganismen in der Natur gegen die Ansicht *Rodet's* spricht. Denken wir uns an irgend einem Orte eine Colonie der *Staphylococci*. Es werden Coccen auf andere frische Nährböden verschleppt, um sich hier von Neuem zu vermehren u. s. w.

Wir haben also wie im Laboratorium eine Serie von Generationen; sollte aber jetzt mit ihrer Steigerung progressiv die Virulenz abnehmen, so würde diese ohne Zuhilfenahme des Thierkörpers wohl schon längst ganz und gar erloschen sein. Der menschliche Körper aber reicht hierzu unmöglich aus und ob niedrigere Wesen heranzuziehen sind, dafür fehlt der Beweis. Rechnung tragen aber müssen wir wohl dieser Ueberlegung, als wir den Staphylococcus nur als facultativen Parasiten ansehen dürfen, der im Allgemeinen frei in der Natur vorkommt und sich nur gelegentlich in den Thierkörper verirrt.

Rodet züchtete ferner von ein und derselben Muttercultur ausgehend durch zweitägiges Ueberimpfen zwei Reihen, die eine bei 35°, die andere bei 43—44°. Wirkt nun die 14. Generation der Ersteren schwerer und schneller auf den Thierkörper, als die 16. der Zweiten, indem der exitus am 4. und 12. Tage erfolgte, so schliesst er auch hieraus wieder auf eine durch die erhöhte Temperatur erfolgte Abschwächung der Virulenz. Mir, wie schon gesagt, gelang es nicht, bei so hohen Temperaturen Züchtungen durchzuführen und konnte ich mir somit über diese Art der Abschwächung ein Urtheil nicht verschaffen.

Abschnitt VI.

Thierversuche mit dem *Staphylococcus aureus*.

Capitel I.

I. Cutane und percutane Application, sowie die Impfung auf Granulationsflächen.

a) Impfungen mit einer 4 Wochen alten, durch achttägige Ueberimpfung als vierte Generation aus einer Osteomyelitis acuta femoris gezüchteten Agar-Agar Cultur.

Versuch 1. Einer weissen Maus wird an der vorderen Wurzel des rechten Ohres die Oberhaut durchritzt und mittels einer Platinnadel eine minime Menge des Impfmateri als in die kleine Verletzung gebracht. Am nächsten Tage hat sich eine leichte diffuse Röthe um die Infectionsstelle entwickelt, schon am dritten Tage aber ist ein Unterschied zwischen dem inficirten und dem gesunden Ohr nicht zu constatiren.

Versuch 2, 3. Zwei wie ad 1 inficirte Mäuse ertrugen den Eingriff, ohne dass irgend eine Reaction zu bemerken gewesen wäre.

Versuch 4. Einem ausgewachsenen Kaninchen wird mittelst einer inficirten Scalpellspitze am linken Ohr die Oberhaut durchritzt. In den nächsten beiden Tagen hat sich eine etwa zehnpfennigstückgrosse, harte, höher temperirte Infiltration herausgebildet. Am fünften Tage ist Röthung und Infiltration verschwunden.

b) Impfungen mit einer 8 Tage alten, als erste Generation aus einer Osteomyelitis acuta femoris gezüchteten Agar-Agar Cultur.

Versuch 5—7. Drei weissen Mäusen wird an der vorderen Wurzel des linken Ohres die Oberhaut durchritzt und eine kleinste Menge des Impfmateri als mit einer Platinnadel in die Läsion gebracht. — Keine Reaction.

Versuch 8. Einem 4 Wochen alten Kaninchen wird am Rücken auf einer etwa Thaler grossen Stelle das Haar rasirt und mit einer inficirten Scalpellspitze die Oberhaut durchtrennt. Es bildet sich ein haselnussgrosser Knoten, welcher abscedirt und spontan durchbricht. Der kleine sich so entwickelnde Substanzverlust heilt in kürzester Zeit.

Versuch 9. Einem ausgewachsenen Kaninchen, sowie einem grossen Pudel werden an der linken Rückenseite auf halb Handteller Grösse die Haare rasirt und auf die mit Kaliseife und reichlicher Spülung mit destillirtem Wasser gereinigte und getrocknete Stelle vermittelst eines kleinen Hausenblasentampons eine erbsengrosse Menge der Agar-Agarcultur verrieben. — Keine Reaction.

Versuch 10. Eine erbsengrosse Menge des Impfmateri als wird auf einer bei einem Hunde angelegten gesunden Granulationsfläche vorsichtig ausgebreitet. Durch die orangene Farbe kennzeichnet sich die Infectionsstelle noch eine Zeit lang, der Substanzverlust schliesst sich jedoch ebenso schnell und in gleicher Weise wie ein zur Controlle angelegter, nicht inficirter Hautdefect, obwohl eine vorzeitige etwaige Entfernung des Impfstoffes sicher auszuschliessen ist.

Capitel II.

II. Subcutane Application.

a) in eine Hauttasche.

a) Impfungen mit einer 4 Wochen alten, durch achttägige Ueberimpfung als vierte Generation aus einer Osteomyelitis acuta femoris gezüchteten Agar-Agar Cultur.

Versuch 11. Einer weissen Maus wird in eine am Rücken angelegte Tasche eine hirsekorn-grosse Menge Impfmateri als gebracht. Schluss der kleinen Wunde durch Collodium. Tod am dritten Tage. An der Infectionsstelle leichte Röthung.

In den Organen makroskopisch nichts nachzuweisen. Im Blut Coccen, die sich in Reincultur als identisch mit dem Impfstoff erweisen.

Versuch 12, 13. Zwei wie ad 1 inficirte Mäuse starben am 4. Tage nach der Infection. Geringe Infiltration um die Impfstelle. Im Blute spärliche Coccen, die in Reincultur auf Agar-Agar die orangenen Rasen geben. Bis auf einige miliare dunkelblaurothe Stellen in den Nieren ist der Sectionsbefund negativ.

Versuch 14—15. Zwei weisse Mäuse erhalten je eine stecknadelkopfgrosse Menge des Impfmateri als in lange unter der Rückenhaut angelegte Hauttaschen. Tod am 6. und 7. Tage. Ausgebreitete Eiterung unter der Rückenhaut. In den Nieren vereinzelte miliare gelbe Herde. Im Blut weder durch das Mikroskop noch durch Culturversuch Mikroorganismen zu finden.

Ein ausgewachsenes Kaninchen erhält in eine Rückenhauttasche so viel des Impfstoffes eingebracht, als in einer Platindrahtöse von 1 Mm. Durchmesser hängen blieb. Es bildet sich ein haselnussgrosser Abscess. Im Eiter der Staphylococcus durch Reincultur nachgewiesen. — Heilung.

Versuch 16—19. Vier grosse Ranae esculentae erhalten in eine Hauttasche der Bauchhaut je eine hirsekorn-grosse Menge des Impfstoffs. Bei einer Temperatur von 17—19° C gehalten, überstehen sie den Eingriff.

b) Subcutane Injection.

a) Impfungen mit einer 5 Wochen alten, durch achttägige Ueberimpfung als dritte Generation aus einer Osteomyelitis acuta femoris gezüchteten Agar-Agar Cultur.

Eine erbsengrosse Menge wird mit 10 cc sterilisirten Wassers aufgeschwemmt.

Versuch 20. Eine weisse Maus erhält 0,2 cc mittelst einer sterilisirten Koch'schen Spritze unter die Rückenhaut. Die nächsten Tage erscheint das Thier krank, erholt sich jedoch wieder. Nach 14 Tagen getödtet, ergibt sich ein negativer Sectionsbefund, und sind namentlich auch die Nieren intact.

Versuch 21. Eine weisse Maus erhält 0,3 cc unter die Bauchhaut injicirt. Am fünften Tage todt. Ausgedehnte Eiterung

um die Injectionsstelle. In beiden Nieren zahlreiche kleinste graugelbliche Herde. Im Blut keine Mikroorganismen, wie Mikroskop und Culturversuch ergeben.

Versuch 22. Eine weisse Maus erhält 0,5 cc unter die Rückenhaut. Am nächsten Tage todt. Sectionsbefund negativ. Staphylococcus im Blut.

Versuch 23. Ein 6 Wochen altes Kaninchen erhält 1,0 cc unter die Rückenhaut. Es bildet sich ein wallnussgrosser Abscess, welcher durchbricht. — Heilung.

Versuch 24. Ein schwarzer Pudel erhält an einer auf Handtellergrösse freirasirten und desinficirten Stelle 1,0 ccm. unter die Rückenhaut. Entwicklung eines zweimarkstückgrossen Abscesses. Der bei der Incision sich entleerende Eiter ergibt den Staphylococcus in Reincultur. — Heilung.

Versuch 25. Ein brauner Pinscher, wie ad 5 inficirt, erträgt den Eingriff ohne jede Reaction.

Versuch 25—29. Vier ausgewachsene Tauben erhalten je 1,0 cc unter die Brusthaut injicirt. Obwohl die hohe Körpertemperatur der Thiere künstlich herabgesetzt wurde, bleiben die Impfungen erfolglos.

Capitel III.

Einbringung in die Blutbahn.

a) Venöse Injection.

α) Impfungen mit einer 8 Tage alten, durch achttägige Ueberimpfung als zweite Generation aus einer Osteomyelitis acuta tibiae gezüchteten Agar-Agar Cultur.

Aufschwemmung erbsengrosser Mengen in 10 cc. sterilisirten Wassers.

Versuch 30. Einem ausgewachsenen Kaninchen wird unter allen antiseptischen Cautelen die rechte vena femoralis in der Schenkelbeuge freipräparirt. Unterbindung des peripheren Endes. In das centrale Ende wird mittelst einer Koch'schen sterilisirten Spritze 1,0 cc der Aufschwemmung injicirt. Ligation des centralen Endes unter Zurückziehung der Kanüle. Berieselung der Wunde mit 1‰ Sublimatlösung und Schluss der Wunde durch Catgut-Kürschnernaht. Jodoformcollodium nach nochmaliger Spülung.

Tod am achten Tage p. op. früh, nachdem eine am zweiten, vierten und sechsten Tage vorgenommene abendliche Temperaturmessung Steigungen auf 40,3 — 39,8 — 41,2° C. ergeben hatte.

Die Section des noch warmen Kaninchens ergibt Folgendes: Wunde ist ohne Exsudatanhäufung verklebt. Das ligirte Gefäss thrombosirt. Peritoneum intact. Mesenterialdrüsen über bohngross geschwellt, auf dem Durchschnitt verkäst. L. Niere normal gross und consistent. Kapsel leicht abziehbar. Auf der glatten Oberfläche constatirt man zahlreiche nicht prominente graugelbliche Herde von etwa Stecknadelkopfgrösse, welche von einem dunkelblaurothen zackigen Hof umgeben sind. An Stelle der höchsten Circumferenz sind mehrere solcher Herde zu einem Linsengrossen confluirten. Auf dem Durchschnitt zeigt sich die Nierenrinde blass und die Glomeruli treten als feine weisse Pünktchen deutlich hervor. Die Marksubstanz zeigt stark gefüllte vasa recta, und durch das ganze Parenchym zerstreut, besonders aber deutlich an dem Uebergang zwischen Rinden- und Marksubstanz finden sich zahlreiche prominente gelblichweisse Herde, von denen einzelne nur mit der Loupe erkennbar, andere über stecknadelkopfgross sind. Auffallend ist ferner ein breiter gelber, wohl einer Interfascicularvene entsprechender Strang, welcher die ganze Hälfte der Marksubstanz durchsetzt, um gegen die Peripherie hin mit einem gelben Knötchen zu enden. Im Bereich dieses Stranges stärkere Hyperaemie. Nierenbecken normal. R. Niere bietet im Grossen und Ganzen dasselbe Bild wie die Linke, nur findet man an einer Stelle der Rinde einen erbsengrossen, keilförmigen, käsigen Herd. Milz dunkelblauroth, von ziemlich derber Consistenz. Länge 93 Mm, Breite 18½ Mm, Dicke 7 Mm. Makroskopisch ausser mässigem Blutreichthum nichts Abnormes an ihr zu finden. Leber normal gross, consistent und bluthaltig. Leberblut auffallend hell und dünnflüssig. Durch das Parenchym zerstreut, besonders aber deutlich an der unteren Fläche und in der Umgebung der stark gefüllten Gallenblase zahlreiche, theils einzeln stehende, theils confluirende käsige Herde. In beiden Lungen, besonders in den Unterlappen gleiche gelbliche Herde wie in den anderen Organen. Um die meisten dieser Herde herum ist

das Lungengewebe hyperämisch und von vermehrter Consistenz. Das viscerele Blatt des Herzbeutels zeigt ganz feine frische Auflagerungen, an einzelnen Stellen kleine Hämorrhagien. Dicht unter dem Epicard liegen, nur mit der Loupe sichtbar, gelbliche Herde in mässiger Anzahl. Herzblut nicht geronnen, dünnflüssig und hell. Herzfleisch blass. Im ganzen Herzfleisch zerstreut kleine Herde, und findet man beim Einschneiden an der Spitze einen grösseren käsigen prominirenden Herd. An der Spitze eines Papillarmuskels der Tricuspidalis ein kleiner Käseherd. Am Endocard des linken Vorhofs, sowie am freien Rand der Mitralklappe mehrere gelbliche Auflagerungen. Knochen und Gelenke normal. Im Blut weder durch das Mikroskop noch durch Culturversuche Mikroorganismen zu constatiren. • Ebenso wenig im Harn, der nach sorgfältigem Filtriren unter Reaction von Kaliumeisencyanür und Essigsäure geringe Mengen von Eiweiss zeigt.

Versuch 31. Ein ausgewachsenes Kaninchen wird wie ad. 1 behandelt. Zwei Stunden nach der Mittag 2 Uhr ausgeführten Operation Temperatur $38,9^{\circ}$ C. Am Abend des nächsten Tages $40,7^{\circ}$ C. Am dritten Tage früh zwischen 10 und 11 Uhr erfolgt der Tod.

Wunde ohne Exsudatanhäufung verklebt. Ligaturstelle völlig reactionslos. Gefäss durch einen weichen rothen Thrombus verschlossen. Leber etwas blass, sonst normal. Milz normal gross, von miliaren Heerden durchsetzt. Nierenparenchym mässig blutreich. Im Herzbeutel geringe Mengen eines bernsteingelben Serums, welches keine Mikroorganismen enthält. Herzhöhlen dilatirt, Herzfleisch hellgrauroth, blässer als normal. Am rechten wie am linken Ventrikel schimmern durch das Endocard einige punktförmige umschriebene weissliche Stellen. Klappenapparat intact. Lungen ziemlich blutleer, lufthaltig. Auf der Pleura pulmonalis kleine punktförmige bis stecknadelkopfgrosse dunkelrothe Flecken. Im linken Oberlappen vorn mehrfache, in Gruppen beieinanderstehende, opak grauweise, von dunkelrothem Hof umgebene, etwas prominirende Herde. Auf dem Durchschnitt links spärliche, kleinste Blutungen von über Stecknadelkopfgrosse. Die grossen Röhrenknochen und Gelenke normal. Im Knochenmark des linken Femur finden sich

sehr spärliche Coccen, reichliche, und zwar vorzugsweise in weisse Blutkörperchen eingeschlossene, finden sich im Herzblut. Harn eiweisfrei, enthält den Staphylococcus in mittlerer Menge.

Versuch 32. Ein zwischen 4 und 6 Wochen altes Kaninchen erhält wie die beiden vorher aufgeführten 1,0 cc derselben Aufschwemmung injicirt. Am Abend des nächsten Tages 41,7° C. 24 Stunden später 40,1° C. Tod am dritten Morgen früh zwischen 8 und 9 Uhr.

Wunde reactionslos. Gefäss mit rothem, weichen Thrombus verschlossen. Die Nieren sind ein wenig geschwellt, und an der Oberfläche, sowie die ganze Rinden- und Marksubstanz durchsetzend, zeigen sich graugelbliche miliare Herde. Milz normal gross, ist von zahlreichen kleinsten Herden durchsetzt. Das Herz weist an der Basis und an der Grenze zwischen rechtem und linkem Ventrikel hinten und vorn gelbliche Flecken auf, welche theilweise die Grösse eines Stecknadelkopfes haben, theilweise ein wenig grösser sind. Auch in der sonst normalen Leber findet sich ein gerstenkorngrosser Herd unter der Kapsel des rechten Lappens nahe dem vorderen scharfen Rand. Im Blut, durch Mikroskop und Cultur nachgewiesen, finden sich sehr zahlreiche, zumeist wiederum in weisse Blutkörperchen eingeschlossene Staphylococcen. Aus der äusserlich durch Sublimatpülung desinficirten Harnblase wird mittelst sterilisirter Spritze eine Harnprobe entnommen, und in dieser Coccen in grosser Zahl nachgewiesen. Gehirn, die grossen Röhrenknochen und Gelenke normal.

Versuch 33. Ein Kaninchen desselben Wurfs wie Nr. 3 wird in gleicher Weise inficirt. Tod am Vormittag des zweiten Tages p. op. Wunde ohne Exsudatanhäufung verklebt. Die ligirte Vena femoralis ist mit einem weichen rothen Thrombus obturirt. In der rechten Niere einzelne kleinste grau-weiße, oberflächlich gelegene, nicht prominirende Herde. Staphylococcen aus dem Blut in Reincultur. Sonst normale Verhältnisse, und sind namentlich im Knochenmark keine Mikroorganismen nachzuweisen.

Versuch 34. Ein gravidas Kaninchen erhielt 1,0 cc der Aufschwemmung in die rechte vena femoralis centralwärts injicirt. Tod nach 24 Stunden. Ligaturstelle reactionslos.

Gefäss thrombosirt. Auf der Oberfläche der Leber, sowie am vorderen scharfen Rand mehrere stecknadelkopfgrosse gelbliche Herde, welche leicht prominiren und von ziemlich weicher Consistenz sind. Nieren in der Grenzsicht blutreich, sonst ebenso wie die Milz normal. Herz im rechten Vorhof stark gefüllt, sonst ohne Besonderheiten. Lungen hellroth, Parenchym lufthaltig. Auf ihrem Durchschnitt zahlreiche grauglänzende submiliare Knötchen. Im Mittellappen der rechten Lunge ein stecknadelkopfgrosser, dunkelrother, hämorrhagischer Herd. Knochen und Gelenke normal. Im Blut der Mutter zahlreiche Staphylococcen, keine dagegen im Fruchtwasser und im Blut der Früchte.

Versuch 35. Ein grosser Schäferhund erhält 1,0 cc centralwärts in die rechte vena femoralis injicirt. Tod am dritten Tage p. op. früh zwischen 8 und 9 Uhr. An der Injectionsstelle ein wallnussgrosses Blutcoagulum, welches aus dem peripheren Ende der Vena zu stammen scheint. Centrales Ende gut ligirt und mit einem weichen rothen Thrombus verschlossen. In beiden Nieren über stecknadelkopfgrosse, nach aussen prominirende Herde, von denen beim Abziehen kleinste Theilchen an der Kapsel haften bleiben. Das Parenchym ist von zahlreichen kleinen weichen Herden durchsetzt, und zeigt sich die Marksubstanz von der Rindensubstanz durch ihre tief blaurothe Färbung scharf abgegrenzt. Die langen Röhrenknochen und Gelenke sind normal. Coccen im Blut und Harn nachgewiesen. Ebenso sind spärliche Staphylococcen in dem die ligirte Vene obturirenden rothen Thrombus zu finden, keine dagegen in dem an der Injectionsstelle befindenden Blutcoagulum.

β) Impfungen mit einer 5 Tage alten, aus einer Osteomyelitis acuta femoris gezüchteten ersten Generation. Aufschwemmung einer erbsengrossen Menge in 10 cc sterilisirten Wassers.

Versuch 36. Ein ausgewachsenes Kaninchen erhält 0,5 cc der Aufschwemmung centralwärts in die rechte vena femoralis injicirt.

Temperatur am Abend des Operationtages 40,5. Am Abend des nächsten Tages 39,8. Tod am dritten Tag früh.

Injectionsstelle reactionslos. Gefäss mit weichem rothem Thrombus erfüllt. Milz und Leber normal. In beiden Nieren spärliche kleinste gelbliche Herde, welche nament-

lich dicht unter der leicht abziehbaren Kapsel liegen. Herz vorzugsweise im rechten Vorhof stark mit Cruormassen gefüllt. An der Spitze und an der Grenze zwischen rechtem und linkem Ventrikel hinten und vorn punktförmige gelbe Herde. Klappenapparate intact. Lungen und Gehirn im makroskopischen Bilde normal, ebenso die langen Röhrenknochen und die grossen Gelenke. Coccen im Blut und Harn, keine dagegen im Knochenmark.

Versuch 37. Ein junges Kaninchen erhält 0,5 ccm centralwärts in die rechte vena femoralis injicirt. In den nächsten Tagen erscheint das Thier krank, erholt sich jedoch vollkommen.

γ) Impfung mit einer aus einer Vorderarmphlegmone als erste Generation gezüchteten 7 Tage alten Agar-Agarcultur. Aufschwemmung einer erbsengrossen Menge in 10 cc sterilisirten Wassers.

Versuch 38. Ein junges Kaninchen erhält 0,5 cc centralwärts in die rechte Vena femoralis injicirt. Tod nach 15 Tagen.

Hautwunde geheilt. In der Tiefe um die ligirten Stellen herum ein haselnussgrosser Abscess. Gefäss fest thrombosirt. Am Periost und Knochen der betreffenden Extremität, sowie am Knie und Fussgelenk nichts Abnormes. Im rechten Hüftgelenk eine geringe Menge coccenhaltiger, gelblicher, seröser Flüssigkeit. Knorpelbelag intact. An der Bauchwand oberhalb des Nabels rechterseits ein wallnussgrosser dicht unter der Haut gelegener Abscess. An mehreren Stellen des Dünndarms schimmern miliare gelbe, in der Submucosa gelegene Knötchen hindurch. Die Schleimhaut ist makroskopisch ohne Veränderung. Die rechte vergrösserte Niere lässt an ihrer Oberfläche zahlreiche, über das ganze Organ vertheilte, gelbe, stecknadelkopfgrosse Knötchen durchschimmern, und haftet über denselben die Kapsel fest an. Auf dem Durchschnitt zeigt sich ausser einem grossen, in der Rinde gelegenen, keilförmigen, weissen Herd ein dicht über dem Nierenbecken gelegener, welcher ungefähr $\frac{2}{3}$ der ganzen Papillenspitze einnimmt, und treten die ihm angehörigen vasa recta sämmtlich als gelbe Streifen hervor. In der gesamten Rinden- und Marksubstanz zahlreiche Knötchen, die jedoch in dem letzten Drittel der Niere, welches stärker blutreich erscheint, weniger zahlreich sind. Die linke Niere, gleichfalls vergrössert, zeigt ähn-

liche, doch nicht so ausgesprochene Erscheinungen, und haben sich dieselben nur in einer Hälfte localisirt. Herz namentlich in den Vorhöfen stark gefüllt, sonst normale Verhältnisse. Im Blut keine Staphylococcen.

γ) Impfungen mit einer als erste Generation aus einer Bursitis purulent. trochant. maj. gezüchteten Gelatinecultur.

Versuch 39. Ein ausgewachsenes Kaninchen erhält 1,0 cc der verflüssigten Gelatine centralwärts in die rechte vena jugularis externa injicirt. Temperatur am Abend p. op. 41,3° C. Tod am nächsten Morgen. Die Section ergibt keinerlei makroskopische Veränderungen in den Organen. Leber-, Herz- und Lungenblut enthalten reichliche Staphylococcen.

Versuch 40. Ein junges Kaninchen erhält 0,5 cc centralwärts in die rechte vena jugularis externa injicirt. Tod am 8. Tage p. op. An der Unterbindungsstelle ein haselnussgrosser Abscess. Das Gefäss ist thrombosirt. In beiden Nieren zahlreiche stecknadelkopfgrosse Herde. Am rechten Vorhof dicht unter dem Endocard oberhalb der Tricuspidalis gelegene, prominente, gelbe Knötchen. Milz, Leber, Lungen, Knochen und Gelenke normal. Im Blut und Harn Staphylococcen nicht zu finden.

Arterielle Injectionen.

a) Impfungen mit einer 4 Tage alten, durch achttägige Ueberimpfung als zweite Generation aus einer Osteomyelitis acuta femoris gezüchteten Agar-Agarcultur.

Eine erbsengrosse Menge wird in 10 cc sterilen Wassers aufgeschwemmt.

Versuch 41. Ein ausgewachsenes Kaninchen erhält 0,5 cc der Aufschwemmung ppheripherwärts in die rechte arteria femoralis injicirt. Tod am 18. Tage p. op. früh. Hautwunde fest verwachsen. Beim Einschnneiden auf das ligirte Gefäss stösst man auf gelblichweisse, feste, käsige Eitermassen, welche zum grossen Theil nur zwischen Haut und Fascie liegen, an einer Stelle aber zwischen den Muskeln hindurch bis zum Periost vorgedrungen sind. Das Gefäss ist mit einem festen, wohl schon organisirten Thrombus gefüllt. Am Periost und Knochen nichts Abnormes, ausser einer, der Unterbindungsstelle entsprechenden, mässigen Auf-

lockerung des Periostes. Im Hüftgelenk Staphylococcenhaltiger Eiter. Knorpelbelag intact. Mesenterialdrüsen verkäst, die eine über bohngross geschwellt. Die Nieren zeigen auf dem Durchschnitt die in Figur V und VI gegebenen Bilder. Linke Lunge im Unterlappen sehr blutreich und von derber Consistenz. Luftgehalt ad minimum reducirt. Rechte Lunge ausser mässiger Hypostase im Unterlappen normal. Herz stark gefüllt. In der Musculatur des linken Ventrikels ein grösserer Herd. Endocard und Klappen frei. Im Blut der vena poplitea dextra sowie im Knochenmark des rechten Femur Coccen in spärlicher Zahl.

Versuch 42. Ein junges 7? Wochen altes Kaninchen erhält 0,5 cc in die linke Carotis injicirt. Tod am 4. Tage p. op. früh zwischen 8 und 9 Uhr. Wunde verklebt. Gefäss thrombosirt. An der Impfstelle keinerlei Reaction. An der rechten Halsseite zwischen Haut und Sternocleidomastoideus etwas oberhalb der Clavicula ein bohngrosser Abscess. Unter der Kapsel der linken Niere constatirt man zahlreiche miliare gelbe Herde, welche auch, wie ein Durchschnitt zeigt, Mark und Rinde gleichmässig durchsetzen. Die rechte Niere zeigt dasselbe Bild, nur ist der Process noch intensiver. An der Leber finden sich ausser zahlreichen, kleinen, das ganze Organ durchsetzenden Herden, mehrere, am vorderen scharfen Rand gelegene, keilförmige von Bohnengrösse. Auf der unteren Fläche zeichnen sich mehrere weisslich gelbe Linien (Lymphgefässe) auf dem dunklen Parenchym ab. Lungen normal. Herz namentlich rechts mit Cruormassen stark gefüllt. Dicht unter dem visceralen Pericard gelegen, finden sich wie auch in der Musculatur zahlreiche, punktförmige Abscesse. Grosse Gelenke und Röhrenknochen normal. Am Gehirn makroskopisch keine Veränderungen.

Capitel IV.

Einbringung in die Trachea.

Eine erbsengrosse Menge einer 10 Tage alten, als zweite Generation durch fünftägige Ueberimpfung aus einem Osteomyelitisfall gezüchteten Agar-Agarcultur wird mit 5 cc sterilisirten, destillirten Wassers aufgeschwemmt.

Versuch 43. Bei einem starken männlichen Kaninchen wird eine Trachealwunde angelegt. Durch dieselbe Einbringung von 0.3 cc der Aufschwemmung. Schluss der Wunde. Tod am 11. Tage p. op.

Wunde reactionslos. Trachea mit fibrinös-purulentem Secret bedeckt. In den Lungen namentlich rechts stecknadelkopfgrosse gelbe Herde, in deren Umgebung starke Hyperaemie ausgesprochen ist. Rechte Pleura costalis und pulmonalis rauh und mit fibrinös-purulentem Exsudat bedeckt. Sonst normale Verhältnisse.

Versuch 44. Anlegung einer Trachealwunde bei einem grossen Kaninchen. Eine genügende Menge der Reincultur wird auf einer Glasplatte angetrocknet und die fein abgeschabte Masse in einen Pulverbläser gebracht. Bei Auslösung eines, durch längeres Zuhalten der Athemwege veranlassten, tiefen Athemzuges Einblasung durch die Tracheotomieöffnung. Getödtet am 14. Tage p. op. Tracheotomiewunde reactionslos verklebt. In beiden Lungen zahlreiche, kleinste, graugelbliche Knötchen, in deren Umgebung Hyperaemie vorhanden ist. Sonstiges Lungenparenchym von etwas vermehrter Consistenz.

Capitel V.

Einbringung in die Harnblase.

Cultur 7 Tage alt, durch 6 tägige Ueberimpfung als dritte Generation aus osteomyelitischem Eiter auf 5 % F. P. Gelatine gezüchtet.

Versuch 45. Einem kleinen weiblichen Pinscher wird mittelst Katheters die Harnblase entleert. Nach mehrmaligem Umdrehen des Katheterschnabels in der Blase wird durch denselben 5 cc der verflüssigten Gelatineculttur injicirt. Der in den nächsten 16 Tagen entleerte Harn enthält zahlreiche weisse Blutkörperchen, Schleim und Epithelien und relativ reichliche Staphylococcen. Reaction sauer. Katheterismus am 20. Tage ergibt normalen Harn ohne Coccen.

Capitel VI.

Injection in die Brusthöhle.

Impfungen mit einer 6 Tage alten, aus einem Panaritium gezüchteten ersten Generation.

Aufschwemmung einer erbsengrossen Menge der Agar-Agar Cultur in 10 cc sterilisirten Wassers.

Versuch 47. Einem ausgewachsenen Kaninchen werden 0,9 cc. der Aufschwemmung in den linken Pleurasack injicirt. In den nächsten Tagen erscheint das Thier krank, bei Temperaturen von 40,5, 41,3, 39,7° C, erholt sich jedoch bald wieder vollkommen.

Versuch 47. Einem ausgewachsenen Kaninchen werden 0,9 cc der Aufschwemmung in den linken Pleurasack injicirt. Abendliche Temperaturen von 40,1 — 41,5 — 39,0° C. Tod am 4. Tage p. op. früh.

Aeusserlich um die Injectionsstelle keinerlei Reaction. Linke Pleura rauh mit fibrinösem Exsudat belegt. Im Pleura-raum keine Flüssigkeitsansammlung. Der Injectionsstelle entsprechend findet sich an der Lunge ein über bohnen-grosser Fleck von dunkelblaurother Farbe. Beim Einschneiden auf denselben zeigt sich verminderter Luft-, vermehrter Blutgehalt, und ist die Consistenz dem normalen Parenchym gegenüber ein wenig erhöht. Am Herzen finden sich sowohl an der Spitze als an beiden Kammern dicht unter dem visceralen Blatt des Pericards gelegene gelbe Herdchen. Eben-solche liegen in der Nähe der Klappen dicht unter dem Endocard, sowie in der Musculatur beider Ventrikel zerstreut.

Versuch 48. Ein junges Kaninchen erhält 0,3 cc der Aufschwemmung in die linke Thoraxseite injicirt. Tod am 14. Tage. Bei Eröffnung der Brusthöhle zeigt sich der Herzbeutel in seinem ganzen unteren Drittel mit der Thoraxwand entsprechend der Injectionsstelle verwachsen; die Gefässe desselben sind stark injicirt. Im Herzbeutel selbst eine reichliche Menge blutig seröser, Fibrinflocken enthaltender Flüssigkeit, in welcher der Staphylococcus in grosser Zahl nachgewiesen wird. Am Herzmuskel, wie dem Endocard nichts Abnormes. Pleuren frei. In beiden Lungen zahlreiche im ganzen Parenchym zerstreute, feste, derbe, gelbliche Knötchen.

Mesenterialdrüsen verkäst. Milz klein. In beiden Nieren ausser je einem dicht unter der sonst leicht abziehbaren Kapsel gelegenen, stark prominenten, weissen, über Stecknadelkopf grossen Knötchen makroskopisch keine Veränderungen. Blase enthält stark getrübten, eiweissfreien Urin. Grosse Gelenke und Röhrenknochen normal.

Capitel VII.

Injection in die Bauchhöhle.

Impfungen mit einer aus dem Blut des Versuchsthier 36 gezüchteten ersten Generation.

Versuch 49 und 50. Eine erbsengrosse Menge der Agar-Agar Cultur wird in 10 cc sterilisirtem Wasser aufgeschwemmt, und erhalten zwei weisse Mäuse je 0,5 cc in die Bauchhöhle injicirt. Bei beiden erfolgt der Tod am Abend des nächsten Tages. Peritonitis. Staphylococcen im Exsudat.

Versuch 51—53. Drei Meerschweinchen erhalten je 1,0 cc der Aufschwemmung in die Bauchhöhle injicirt. Zwei derselben erscheinen die nächsten Tage krank, erholen sich aber wieder vollkommen. Das Dritte stirbt am zweiten Tage p. op. früh. Sectionsbefund negativ, namentlich keine Peritonitis. Reichliche Coccen im Blut. — Reincultur.

Versuch 54. Einem ausgewachsenen Kaninchen wird unter allen Cautelen die Bauchhöhle in der Mittellinie etwas unterhalb des Nabels eröffnet. Einbringung einer erbsengrossen Menge der Agar-Agarcultur mittelst einer Platinnadel. Schluss der Wunde mit Catgut-Kürschnernaht. Jodoformcollodium. Tod am 10. Tage p. op. Wunde fest verklebt. Beim Aufschneiden der Bauchhöhle zeigt sich der Anfangstheil des Colon ascendens mit dem der Incisionswunde entsprechenden Theil des Peritoneum fest verklebt. In der ganzen Umgebung ist das Peritoneum etwa auf halb Handtellergrösse mit gelbem, dickrahmigem Eiter bedeckt, und hat sich die Eiterung zwischen den Bauchmuskeln und Peritoneum nach beiden Seiten hin bis in die Weichen, nach oben bis in die Gegend des Nabels fortgepflanzt. Die dem Bezirk der

Incisionswunde entsprechenden Darmschlingen sind gleichfalls mit Eiter bedeckt und untereinander verklebt, so dass der grösste Theil des Darms und Peritoneums frei ist.

In den sonstigen Organen makroskopisch keine Veränderungen. Lange Röhrenknochen und Gelenke normal.

Versuch 55. Ein junges Kaninchen wird wie Versuchsthier 54 inficirt. Es bildet sich ein Abscess, der 3 Ctm seitlich von der Incisionswunde durch die Bauchwand hindurchbricht. — Langsam fortschreitende Heilung.

Capitel VIII.

Injection in Gelenke.

Impfungen mit einer 7 Tage alten, aus einer Bursitis purulent trochant. maj. gezüchteten ersten Generation. Aufschwemmung einer erbsengrossen Menge der Agar-Agar Cultur in 10 cc sterilisirten Wassers.

Versuch 56. Einem starken Kaninchen wird 1,0 cc der Aufschwemmung in das linke Kniegelenk injicirt. Getödtet am 7. Tage. Das inficirte Kniegelenk zeigte eine etwa hühnereigrosse Schwellung, welche, von normaler Haut bedeckt, von teigiger Consistenz war. Beim Einschneiden entleerte sich aus dem prallgefüllten Kniegelenk dicker käsiger Eiter, welcher die Kapsel perforirend, sich weit nach oben und unten hin zwischen die Musculatur vorgeschoben hatte. Nach Abspülung des Eiters zeigte sich das obere Ende der Tibia normal und mit intactem Knorpelbelag, ebenso die Fibula. Dagegen war das untere Ende des Femur von Knorpel entblösst, und stösst man hier auf rauhen Knochen, von dem man einige Sequester lösen konnte. In der Diaphyse des Femur finden sich, durch eine normale Epiphysenlinie von dem Process in der Epiphyse getrennt, zwei etwa hirsekorn-grosse, mit Eiter gefüllte Herde, so zwar, dass beide etwa 5 Mm. von einander entfernt, durch rothes Mark getrennt sind.

Versuch 57. Ein Kaninchen, dem 1 cc der Aufschwemmung in's linke Kniegelenk injicirt war, wird am 19. Tage p. op. getödtet. Die linke Extremität steht in starker Beugecontractur im Kniegelenk, das selbst eine apfelgrosse kugliche Auftreibung zeigt. Beim Durchschneiden der stark verdünnten Haut

entleert sich aus dem Gelenk, dessen Kapsel vollständig zerstört ist, dicker käsiger Eiter, der zwischen die Musculatur des Ober- und Unterschenkels sich hineingeschoben hatte. Nach Entfernung des Eiters zeigten sich auch die inneren Bänder des Kniegelenks vollkommen zerstört. Sowohl am unteren Ende des Femur wie am obern der Tibia fehlt der Knorpelbeleg vollkommen.

Die Knochen selbst sind cariös zerstört, und zwar so, dass am Femur besonders die hintere und äussere Fläche des Condylus externus, sowie ein kleines Stück der inneren Fläche des Condylus internus unter Lösung von drei Sequestern zerstört sind. Die Zerstörung schreitet an der hinteren Fläche des Femur in Form zweier seichter Rauigkeiten auf die Diaphyse fort. An der Tibia zeigt sich die Zerstörung namentlich auf dem vorderen Epiphysentheil bis über die Tuberositas tibiae, und ist die Eminentia intercondyloidea als Sequester zu lösen.

Capitel IX.

Ligatur von Gefässen mit inficirten Seidenfäden.

Mit einer 4 Wochen alten, durch 14tägige Ueberimpfung als sechste Generation aus einer Osteomyelitis acuta tibiae gezüchteten Agar-Agar Cultur werden sterilisirte Seidenfäden inficirt.

Versuch 58. Einem ausgewachsenen Kaninchen wird die rechte vena femoralis mittelst eines inficirten Seidenfadens doppelt unterbunden. Tod am 28. Tage p. op. Beim Abziehen des Felles zeigt sich das ganze Unterhautbindegewebe rechts bis in die Axillarlinie hinein mit festem, käsigem Eiter infiltrirt, der mit einem um die Unterbindungsstelle entwickelten wallnussgrossen Abscess in Zusammenhang steht. Nach links reicht die Eiterung bis in die Mitte der Thoraxwand hinauf. An den Brustorganen ausser grosser Schlaffheit des Herzens bei bestehender Hypertrophie nichts Abnormes. In der linken Niere ein an der Grenze zwischen Rinde und Mark gelegenes Herdchen. Dort, wo die rechte Niere an die

Leber anstösst, findet sich in letzterer ein über haselnuss-grosser, fester, käsiger Herd, der in der Mitte erweicht ist und lappigen Bau zeigt. Die Kapsel der Niere ist an der anliegenden Stelle mit Eiter belegt, in dem Organ selbst makroskopisch keine Veränderung. Der in dem ligirten Gefäss gefundene Thrombus ist organisirt und enthält keine Coccen.

Versuch 59 und 60. Einem jungen Kaninchen, sowie einem kräftigen schwarzen Pudel wird die rechte vena femoralis mit inficirten Fäden unterbunden. In beiden Fällen bilden sich Abscesse an der Ligaturstelle; dieselben brechen nach aussen durch und sind in Heilung begriffen.

Versuch 61. Einem ausgewachsenen Kaninchen wird mittelst inficirten Fadens die r. vena fem. ligirt. Tod am zweiten Tage p. op. früh. Ligaturstelle reactionslos. Das Gefäss ist mit einem weichen rothen Thrombus verschlossen. Staphylococcen in demselben. Im Blut des linken Herzens, sowie in dem der cava inferior zahlreiche Staphylococcen durch Mikroskop und Reincultur nachgewiesen. Sonstige Verhältnisse normal.

Capitel X.

Impfungen in die Cornea und die vordere Augenkammer.

Impfungen mit einer 4 Tage alten, durch 3tägige Ueberimpfung als 21. Generation aus einer Osteomyelitis tibiae gezüchteten Cultur.

Versuch 62. Nach Einbringung einer geringsten Menge in eine Hornhauttasche stellt sich schon am nächsten Tage eitrige Secretion der Conjunctiva ein. Die geimpfte Stelle erscheint in Form eines oberflächlichen Geschwürs von 2 mm Länge und 1 mm Breite gelbweiss infiltrirt. Die Infiltration erstreckt sich über die Ränder hinaus.

Versuch 63. Auf eine wie in Versuch 62 bewerkstelligte Infection stellt sich reichliche eitrige Secretion der Conjunctiva ein. Die Impfstelle verwandelt sich in ein grosses Geschwür, aus dessen Mitte ein Eiterpfropf hervorragt. Die Hornhaut ist in toto diffus grau getrübt, die Iris aufgelockert. Am Boden der vorderen Kammer ein graugelbliches Exsudat.

Versuch 64. Einbringung einer geringen Menge des Impfstoffes in die vordere Kammer. An der nach Oben angelegten Wunde zeigt sich eitriger Belag und Nekrose der Wundränder. Leichte diffuse mattgraue Trübung der Hornhaut. Vordere Kammer mit einem eitrigen, gelbgrauen Exsudate erfüllt.

Versuch 65. Infection wie bei 64. Die nach Oben angelegte Wunde verheilt mit starker Gefässentwicklung. In dem der Wunde entsprechenden Sector ist die Hornhaut getrübt. und in der vorderen Kammer befindet sich ein bis in's Pupillargebiet reichendes, fibrinöses Exsudat.

Capitel XI.

Fütterungsversuche

blieben resultatlos.

Abschnitt VII.

Zusammenfassung der aus den Thierversuchen resultirenden Ergebnisse. Specifität des Staphylococcus.

Bei den Thierversuchen wurden, um nach möglichst vielen Richtungen hin untersuchen zu können, die Versuchsbedingungen manigfach variirt, indem Alter und Generation der Cultur, ferner Ort und Art der Application, sowie die Dosirung des Impfstoffs für verschiedene Thierspecies combinirt wurden, und auch das Alter der Thiere Berücksichtigung fand. Auch kamen, wie schon für die chemischen Untersuchungen, nicht allein die aus osteomyelitischem Eiter gezüchteten Staphylococcen zur Verwendung, sondern es wurden auch Culturen anderen Ursprungs benützt. Ehe natürlich die Culturen dem Experiment dienten, wurden sie durch Mikroskop und Plattenverfahren auf ihre Reinheit geprüft, und überzeugte ich mich zugleich durch Uebertragung auf frische Nährböden von dem Grad der Wachstumsenergie. Kamen Aufschwemmungen in Anwendung, so wurden diese Controllen noch besonders mit einigen Tropfen durchgeführt, welche aus der zur Injection fertigen Koch'schen Spritze entnommen wurden. Die Operationen selbst wurden selbstverständlich den Versuchsanordnungen entsprechend unter allen antiseptischen Cautelen durchgeführt. Die Obduktionen wurden meist an den noch warmen Thieren, und bis auf wenige Fälle, in denen die Gehirnsection unterlassen wurde, mit derselben Vollständigkeit durchgeführt, so zwar, dass auch die grossen Gelenke und Röhrenknochen eröffnet wurden. Die Aetiologie der pathologischen Veränderungen wurde durch das Mikroskop und durch Impfung auf frische Nährböden erwiesen, Untersuchungen, denen in vielen Fällen der Harn, stets Blut und Knochenmark unterzogen wurden.

Betrachtet man zuerst das klinische Bild, so spricht sich jeder schwerere Verlauf der Infection vor Allem in Temperatursteigerungen aus, welche einen ziemlich constanten Character aufweisen. Eine im Rectum vorgenommene vergleichende Messung gesunder und inficirter Thiere ergiebt, dass bei diesen letzteren, namentlich wenn es zu einem baldigen exitus letalis kommen soll, die Temperatur rasch ansteigt, um vielleicht schon etwa einen halben Tag nach der Infection das oft $41,5^{\circ}$ C oder noch mehr betragende Maximum zu erreichen. Von da ab besteht gewöhnlich eine febris continua mit nur unbedeutenden Remissionen, bis die Temperatur kurz vor dem Tode manchmal steil abfällt. Dieser ominöse Abfall hat jedoch keineswegs regelmässig Statt und constatirte ich in einem Fall bei einem in Agone liegenden Kaninchen eine Temperatur von $41,2^{\circ}$ C mit einer postmortalen Steigerung auf $42,3^{\circ}$ C, der höchsten überhaupt zur Beobachtung kommenden Temperatur. Während der Krankheit, welche sich auch noch in stillem Dasitzen und verminderter Fresslust documentirt, entleeren die Kaninchen gewöhnlich an Stelle der geballten Fäces reichliche diarrhoische Massen, in Form einer glasigen Gallerte ohne specifischen Geruch. Staphylococcen konnten in denselben nicht nachgewiesen werden. Der Harn, welcher in anscheinend unveränderter Menge entleert wird, reagirt sauer, und enthielt in einigen Fällen, in denen die Section ausgesprochene Nierenveränderungen zeigte, geringe Mengen Albumen. Mikroorganismen finden sich, wie es auch schon *Krause* constatirte, im Harn gewöhnlich in reichlicher Zahl in den ersten Tagen. Allmählich nimmt die Menge derselben ab, so dass sie etwa eine Woche nach der Infection kaum noch zu finden sind.

Wurde der Impfstoff in die durchritzte Oberhaut gebracht, so konnte man höchstens eine geringe, localbleibende, und sich bald wieder verlierende Entzündung beobachten, während eine percutane Application, wie sie *Garré* an sich selbst vornahm, ohne Reaction ertragen wurde. Auch die Inficirung von gesunden Granulationsflächen scheint eine deletäre Wirkung des Staphylococcus nicht möglich zu machen, während er in's subcutane Gewebe gebracht, sei es unter Anlegung einer Hauttasche oder unter Form der subcutanen Injection aufgeschwemmter Culturen schon intensivere Wirkungen, allerdings auch wieder verschiedenster Dignität veranlasst. Impfmateriel aus ein und derselben Quelle

und in gleicher Menge applicirt verursachte einmal einen einfachen Abscess, der nach seiner spontanen oder operativen Entleerung heilt, oder es bilden sich ausgedehnte Eiterungen, welche durch Cachexie zum Tode führen. In anderen Fällen dagegen erfolgt in wenigen Stunden nach der Infection der exitus letalis, ohne dass wir an der Impfstelle oder in den Organen irgendwie wesentliche Veränderungen constatiren können, und nur im Blute findet man den Staphylococcus in grosser Anzahl — wir haben es mit einer acuten toxischen Blutmycose zu thun.

Ganz ähnliche Verhältnisse beobachtet man, sobald das Impfmateriel in die Brust- oder Bauchhöhle eingebracht wird. Einzelne Thiere überstehen auch diesen Eingriff ohne wesentliche Reaction, bei der Mehrzahl jedoch entwickeln sich die verschiedensten Processe. Gelangen die Mikroorganismen schnell in grosser Zahl in den Blutkreislauf, so gehen die Thiere gewöhnlich bald zu Grunde, und der Sectionsbefund ist bis auf den Nachweis der Staphylococcen im Blute durchaus negativ; namentlich braucht auch nicht eine Spur von Peritonitis oder Pleuritis vorhanden zu sein. In anderen Fällen bleibt der Process local auf die betreffende Körperhöhle beschränkt, und von seiner In- und Extensität wird der Verlauf abhängen, so dass es zum Beispiel nach Bildung von Abkapselungen zur Heilung kommen kann. Dieses letztere kann besonders dann eintreten, wenn anstatt der Aufschwemmungen, die sich schnell über die ganze grosse Fläche der Serosa verbreiten, geformte Culturmassen Anwendung finden. Zwischen diesen Extremen jedoch, der rapiden Allgemeininfection und der circumscripten Peritonitis oder Pleuritis liegt noch eine weitere Möglichkeit. — Die Mikroorganismen gelangen zwar in den Kreislauf, aber langsamer und in geringerer Zahl, als dass sie eine toxische Mycose mit foudroyantem Verlauf veranlassen könnten. Ein Theil der im Blute kreisenden Coccen wird sodann durch die Nieren ausgeschieden, während ein anderer sich irgendwo festsetzt und Herderkrankungen veranlasst. Die Section ergiebt dann neben den am Bauchfell oder der Pleura gesetzten Veränderungen Krankheitsherde in den verschiedensten Organen.

Bei Einbringung des Infectionsstoffes in die Trachea beobachtete ich eine fibrinös-purulente Tracheitis und Bronchitis, und das Versuchsthier ging zu Grunde als ein in der trachealen Wandung entwickelter Abscess nach der Pleura durchgebrochen

war und eine Pleuritis veranlasst hatte. In die Harnblase gebracht veranlasste der *Staphylococcus* bei einer Hündin eine *Cystitis purulenta* bei stets sauer reagirendem Harn. Es ist dieser Befund auch in so fern interessant, als ich den *Staphylococcus* in sterilem Urin gezüchtet habe, ohne dass er eine ammoniakalische Gährung veranlassen konnte.

Ueberschwemmt man den Körper plötzlich mit den Mikroorganismen durch deren directe Einbringung in die Venen oder Arterien, so sieht man wiederum verschiedene Erfolge, und zwischen einem in wenigen Stunden erfolgenden exitus und einer vollständigen Reactionslosigkeit des Organismus liegen die mannigfachsten Zwischenstufen, welche durch die verschiedensten pathologischen Veränderungen in den Organen illustriert werden.

In den ersten Stunden nach der Injection finden sich die Coccen in grosser Zahl im Kreislauf, aus dem sie allmählich verschwinden, um sich in den Capillaren irgendwo abzulagern, eine Beobachtung, die auch *Ribbert* seiner Zeit schon gemacht hat. Die Verbreitung in den Capillaren schränkt sich nun allmählich ein, indem die Coccen entweder zu Grunde gehen oder fortgeführt werden, und nur an einzelnen Stellen wachsen sie zu grösseren Colonien aus und setzen schwerere pathologische Veränderungen. Es scheint übrigens dieser Ortswechsel mit dem oben erwähnten Befund der Coccen im Harn parallel zu gehen. Solange die Mikroorganismen frei im Blute circuliren, werden sie reichlich ausgeschieden; mit der Ablagerung in den Capillaren nimmt ihre Menge im Harn ab, um zu verschwinden, wenn definitive Localisationen erfolgt sind.

*Ribbert*¹⁾ fand, dass „in den ersten 24 Stunden in allen Organen die Coccen sich nachweisen lassen, am reichlichsten in der Leber.“ — Für alle Fälle möchte ich diesen Satz nicht gelten lassen, denn ich habe oftmals in sehr zahlreichen Leberschnitten nicht einen einzigen Coccus nachweisen können, während der Befund in den Capillaren der Lunge, des Herzens und der Nieren ein überaus reichlicher war. Bezüglich der Milz und der Lymphdrüsen muss ich die Befunde genannten Autors bestätigen, denn nur selten und dann immer noch relativ spärlich werden die *Staphylococci* in diesen Organen angetroffen.

¹⁾ *Ribbert*. Schicksale der Osteomyelitis-Coccen im Organismus. Deutsche med. Wochenschr. 1884, pag. 682.

In erster Linie und constant bei einigermassen längerem Leben der Versuchsthiere sind die Nieren afficirt. Für gewöhnlich finden sich dieselben etwas vergrössert, was ja in dem entzündlichen Zustand seine einfache Erklärung findet. Die Kapsel trennt sich meist leicht, und nur wenn die später näher zu betrachtenden Herde die Oberfläche erreichen, haftet sie diesen letzteren fester an. Je nach der In- und Extensität des Processes findet man entweder die Oberfläche der Niere normal, oder es schimmern kleine, gelbe bis gelblichweisse Herde durch. (Fig. I.) In anderen Fällen prominiren diese Herde mehr oder weniger über die Oberfläche, auch confluiren sie öfters und sind von einem dunkelblaurothen, zackigen Hof umgeben. Auf dem Durchschnitt zeigt die Blutvertheilung die verschiedensten Bilder. In der Mehrzahl der Fälle ist die Marksubstanz bluthaltiger als die Rinde, und tritt im Bereich grösserer Herde stets eine stärkere Hyperaemie ein. Bei länger dauerndem Process findet man besonders in der Rinde hirsekorn- bis stecknadelkopfgrosse Herde, während diese in der Marksubstanz eine mehr streifenförmige Gestalt haben, sodass sie in einzelnen Fällen durch die ganze Marksubstanz hindurch bis in die Spitze der Papille hineinragen. Wie Fig. II zeigt, constatirte ich auch einen in der Rinde gelegenen, mit der Spitze weit in die Marksubstanz hineinragenden, keilförmigen Herd von milchweisser Farbe. Die Schleimhaut des Nierenbeckens war stets normal.

Bei der mikroskopischen Untersuchung, bei welcher die von *Gram* angegebene Methode mit theilweiser Carminnachfärbung Anwendung fand, bestätigte sich die für die erwähnten Herde schon makroskopisch auf Abscesse gestellte Diagnose, und zwar schliessen sich die meisten dieser Abscesse eng an Gefässe an. In jedem der untersuchten Schnitte fanden sich in den Glomerulis dicht mit Coccen gefüllte Gefässschlingen und gelang es mitunter die Mikroorganismen zwischen den Schlingen und der Glomeruluskapsel nachzuweisen. Gelangten die Staphylococcen durch die Glomerulusschlinge in das Capillargebiet, so entwickelten sich jene zwischen den gewundenen Harnkanälchen beobachteten Abscesse. Auch anschliessend an das venöse Gebiet der Niere wurde Abscessbildung beobachtet, Fälle, welche durch Fig. III und IV illustriert werden. Man sieht hier eine grössere, im Markgebiet liegende Vene, deren Intima mit einem dichten Coccen-saum besetzt ist. Durch die Gefässwand selbst, in der die

Coccen an verschiedenen Stellen nachzuweisen sind, findet eine Einwanderung in das umliegende Parenchym statt, und in nächster Umgebung des Gefässes constatirt man eine Gewebsnekrose. Diese nekrotischen Partien sind von einer breiten Zone entzündlicher Infiltration umgeben, und finden sich sowohl zwischen als auch in den weissen Blutkörperchen zahlreiche Coccen, welche auch noch weiter hinaus zwischen den als normal anzusehenden Harnkanälchen nachzuweisen sind. Während also in der Mehrzahl der Fälle die mikroskopische Untersuchung die Coccen vorzugsweise in den Gefässen nachwies, so demonstrieren Fig. V und VI wesentlich andere Bilder.

Schon makroskopisch bot die Niere ein vollkommen anderes Aussehen. Ausser wenigen, hauptsächlich in der Rinde gelegenen kleinen gelben Herden, sah man vom Nierenbecken aus breite grauweisse Strahlen gegen die Rinde hinziehen, von denen einzelne bis in diese selbst vordrangen. Ausser jenen breiten Zügen, welche ein streifiges Gefüge zeigten, constatirt man auch einige mehr gelblichweisse, feine, nur in der Marksubstanz gelegene, von der Papille aufsteigende Streifen. Die mikroskopische Untersuchung ergiebt eine den geraden Harnkanälchen folgende, überaus reichliche Bindegewebsentwicklung mit Cocceneinlagerung. Zahlreiche Harnkanälchen sind dicht mit Staphylococcen gefüllt, und das Epithel ist namentlich in den gewundenen gequollen und körnig getrübt.

Nächst der Niere war am häufigsten das Herz afficirt und zwar in erster Linie der Herzmuskel. Fig. VII. Wie schon *Ribbert*¹⁾ bemerkt fanden sich die Herzhöhlen meist stark dilatirt und mit festen Cruormassen gefüllt. Theils dicht unter dem Epicard, theils durch die Musculatur zerstreut, theils unter dem Endocard gelegen und dasselbe manchmal verwölbend, zeigten sich zahlreiche gelbe, gewöhnlich stecknadelkopfgrosse Herde länglicher Gestalt, umgeben von einer stärker hyperämischen Zone. An der Herzspitze confluiren diese Herde zuweilen und bilden so grössere verkäste Bezirke, wie sie überhaupt vorzugsweise am linken Ventrikel und an der Grenze zwischen beiden Kammern ihren Sitz haben. Mikroskopisch constatirt man zwischen den Muskelfasern zahlreiche weisse Blutkörperchen, die oft zu mehr oder weniger grossen Haufen angeordnet sind, und

¹⁾ *Ribbert*. l. c.

hat dieses letztere namentlich Statt um Gefässästchen, die zu-
meist durch Coccen thrombosirt sind. Aber auch ohne diesen
engen Anschluss an Gefässe finden sich grössere Ansammlungen
weisser Blutzellen und Coccen, in deren Bereich die Musculatur
degenerirt erscheint. Es spricht sich dies letztere hauptsächlich
darin aus, dass sich die Kerne der Muskelfasern schwerer
tingiren lassen, die Querstreifung undeutlicher wird, und an
einzelnen Stellen Fetttröpfchen in den Muskelfasern auftreten.
Soweit stimmen die Resultate mit denen *Ribbert's* überein, nur
konnte ich mich nicht davon überzeugen, dass sich an jene, die
degenerirten Partien umgebende hyperämische Zone eine Kalk-
imprägnation der Muskelfasern anschliesst.

Neben den häufig beobachteten myocarditischen Processen
gelang es nur in einem Falle eine ausgesprochene Endocarditis
zu finden. Es zeigten sich hier auf der Mitralklappe einige
gelbliche Excrescenzen, von denen die eine über stecknadelkopf-
gross war, und die sich reihenweise genau am Schliessungsrande
entwickelt hatten. Im mikroskopischen Bilde besetzte ein ziem-
lich dicker Saum von Coccen die Klappe und drang an einzelnen
Stellen in verzweigten Zügen in das Gewebe derselben vor, ohne
jedoch hier die fibrilläre Zeichnung wesentlich zu alteriren. Da,
wo Coccen auf der Klappe angesiedelt waren, konnte das En-
dothel nicht mehr gesehen werden. Die endocarditischen Auf-
lagerungen selbst bestanden aus dicken Schichten niederge-
schlagenen Fibrins, welches Mikroorganismen und weisse Blut-
körperchen in ziemlicher Menge einschloss.

Während der Nierenbefund ein regelmässiger, der Herzbefund
ein häufiger war, fanden sich in der Leber makroskopische Ver-
änderungen nur selten. Es handelte sich hierbei einmal um
einen grossen Abscess, den Fig. VIII illustirt, und aus dessen
Detritus der *Staphylococcus* auch in Reincultur gezüchtet wer-
den konnte. In anderen Fällen hatten mehr oder weniger
kleinere Herde besonders am vorderen scharfen Rand ihren Sitz.
Bei entsprechender Vergrösserung zeigte sich die Leber durch-
setzt mit zahlreichen Rundzellinfiltrationen, welche sich beson-
ders an der Peripherie der Acini nachweisen liessen, und in
deutlichem Zusammenhang mit kleineren Coccencolonien standen.
Die *Staphylococci* selbst lagen entweder frei zwischen den
Leberzellen oder in diese, wie in weisse Blutkörperchen ein-
geschlossen. Da, wo der Process einigermaßen Fortschritte

gemacht hatte, war regelmässig Verfettung des Parenchym eingetreten.

Wie Fig. IX zeigt, kam auch eine Darmaffection zur Beobachtung in stecknadelkopfgrossen, dicht unter der Schleimhaut gelegenen Herden von gelblichweisser Farbe. Geschwürchen wurden makroskopisch nicht nachgewiesen. Unter dem Mikroskop fand sich die Schleimhaut durchsetzt von reichlichen Coccenanhäufungen, welche da, wo sie eine grössere Ausdehnung erreicht hatten, zur Nekrose des Gewebes führten. An einzelnen Stellen konnte so die Schleimhaut durchbrochen werden und resultirte hier ein Geschwür.

Was die Veränderungen der Lunge betrifft, so fand sich in einem Falle eine Hepatisation des Parenchym, welche sich aussprach in Anfüllung der Alveolen und Durchsetzung ihrer Wände mit Rundzellen bei reichlicher Anwesenheit von Coccen. War der Process noch nicht soweit gediehen, dann beobachtete man gewöhnlich nur eine dichte Anfüllung der Capillaren mit Coccen.

Die Milz war mit einer Ausnahme von normaler Grösse, und constatirte man in ihr nur äusserst selten jene für andere Organe beschriebenen Herde, die sich auch hier wieder als Rundzellenanhäufungen um Coccenherde erwiesen. Aus verkästen Mesenterialdrüsen konnten die Coccen niemals aufgezüchtet werden, dagegen liessen sie sich mikroskopisch im Gewebe nachweisen, wenn es sich nur um einfache Schwellung handelte.

Muskelabscesse, welche im Gegensatz zu den Befunden von *Krause* selten gefunden wurden, (nur einmal) scheinen, soweit meine Beobachtung eine Beurtheilung der Verhältnisse überhaupt zulässt, in den myocarditischen Processen ihr Analogon zu finden.

Die an den Augen beobachteten Veränderungen, welche Versuch 62—65 betreffen, wurden einer mikroskopischen Prüfung nicht unterworfen, da demnächst eine, aus dem Laboratorium der Universitäts-Augenklinik in Würzburg hervorgehende Arbeit sich eingehender damit beschäftigt, als es hier möglich war.

In Versuch 41 fand sich ein Hüftgelenk mit Staphylococcenhaltigem Eiter angefüllt; ich lege jedoch auf diesen Befund nicht das mindeste Gewicht, da etwas complicirte Verhältnisse vorlagen, wenn sich eine, um das Gefäss herum entwickelte Eiter-

ung zwischen den Muskeln hindurch bis an's Periost des Femur gesenkt hatte. Jedenfalls sind die von *Krause* und *Passet* constatirten Arthritiden mit obiger Beobachtung durchaus nicht zusammen zu stellen, da für diese das multiple Auftreten hervor-gehoben werden muss, und es sich also nicht etwa um Gelenkaffectionen gehandelt haben kann, wie sie bei dem engen Zusammenhang oder gewissermassen der Identität der tiefen Periostschicht und der Gelenksynovialis secundär zu Stande kommen. Ausgedehnte Zerstörungen zweier Gelenke beobachtete ich nach der Injection aufgeschwemmter Culturen in das Knie. In Versuch 56 war es durch eine Gonitis purulenta zum Knorpelschwund und zur Zerstörung der Epiphysen des Femur unter Sequesterlösungen gekommen, auch fanden sich von dem epiphysairen Prozess durch eine etwa 6 Millimeter breite, soweit als nachweisbar normale Zone getrennt zwei etwa stecknadelkopfgrosse Eiterherde, die, ihrerseits wieder etwa 5 mm weit von einander entfernt, im Mark der Diaphyse liegen. In Versuch 57 war die Zerstörung der Gelenkenden unter Lösung grösserer Sequester in noch ausgedehnterem Maasse zu beobachten, und zwar betraf der Process sowohl die Tibia wie den Femur wie Figur X illustriert. Die Diaphyse des Femur ist in sofern mitbetheiligt, als sie an der hinteren Seite im unteren Drittel rauh und vom Periost entblösst ist. Bei längerem Leben des Versuchsthieres wäre es also auch hier wohl zu einer Nekrose gekommen.

Legt man sich nun die Frage vor, ob es somit gelungen ist, eine typische acute Osteomyelitis zu erzeugen, so muss man mit nein antworten, denn zu dem Bilde dieser gehört nothwendig das primäre Auftreten der Knochenaffection. Man beobachtet zwar bei der acuten Osteomyelitis Gelenkaffectionen, welche gewöhnlich multipel auftretend im späteren Verlauf der Krankheit zur Beobachtung kommen, aber es führen diese nie zu einer secundären Knochenzerstörung, und sind sie selbst durch Infection vom Kreislauf aus zu Stande gekommen. Alle anderen Gelenkaffectionen sind sicher secundärer Natur, wenn etweder ein Knochenherd in der Nähe des Gelenks sich befindet, oder aber wenn ein epiphysaire Process direct in das Gelenk durchbricht.

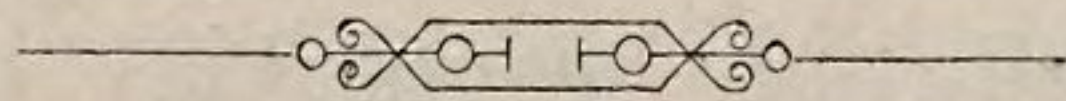
In dem Knochenmark freilich konnten in vielen Fällen die Staphylococcen durch Mikroskop und Reincultur nachgewiesen werden, auch wenn die Infection in die Blutgefässe erfolgt war, niemals aber hatten sich Processe entwickelt, welche auch nur

annähernd an eine Osteomyelitis denken lassen konnten. Auch wenn die Aufschwemmung der Reinculturen peripherwärts in die arteria femoralis injicirt wurde, wodurch doch die Mikroorganismen am sichersten in grosser Zahl in den Knochen gelangen mussten, reagierte dieser nie in typischer Weise, selbst dann nicht, wenn auch noch die vena femoralis unterbunden wurde, um so in der betreffenden Extremität einen noch bedeutenderen locus minoris resistentiae zu setzen. Quetschungen oder Fracturirungen von Knochen wurden nicht vorgenommen. Es spielt freilich das Trauma in der Aetiologie der Osteomyelitis eine gewisse Rolle, da der Ausbruch der Krankheit oft so evident mit einem Schlag oder Stoss zusammenhängt, aber ich glaubte trotzdem von derartigen vorbereitenden Eingriffen absehen zu müssen, da nach ihrer Einwirkung, wie *Rosenbach*, *Krause* u. A. gezeigt haben, auch andere Mikroorganismen an der Läsionsstelle Eiterungen hervorzurufen im Stande sind. Schliesslich ist auch das Trauma gar nicht unbedingt nothwendig zur Localisation der Krankheit, und es zeigen dies ja zur Evidenz die Resultate, die *Rodet* durch einfache intravenöse Injection des Staphylococcus erzielte. Schon sechs Tage nach einer Jugularis-injection konnte genannter Autor bei einem Kaninchen juxtaepiphysäre Sequestirungen beiderseits am Femur sowie an einer Tibia und einem Humerus beobachten. Das Periost war bei diesen Processen relativ wenig theiligt, jedenfalls erst secundär, wenn es dem durch die Corticalis durchdringenden Eiter Platz schaffen musste, und war somit eine typische Osteomyelitis experimentell erzeugt, wenn ein primär im Knochen entstehender Process zu Sequestirungen, zur totalen Epiphysentrennung führen konnte. Der Epiphysenknorpel wie auch die Epiphyse selbst war in den meisten Fällen intact, es fand sich aber auch einmal eine weitgehende Zerstörung eines Femurkopfes, so dass für beide, beim Menschen beobachteten Osteomyelitisformen eine experimentelle Erzeugung möglich erscheint.

Ueberblickt man nun die an dem Thierexperiment gemachten Erfahren, so muss es vor Allem auffallen, dass eigentlich Jeder, der sich diesbezüglich beschäftigt hat, zu anderen Resultaten gekommen ist. *Becker* constatirte fast nur die Eiterung an der lädirten Extremität, Metastasen in Lungen und Nieren waren vereinzelt. Für *Krause* treten die Gelenkaffectionen ganz entschieden in den Vordergrund, während sie *Passet* relativ selten

fand, und wie für diesen pathologische Veränderungen in den Organen am meisten auffallen mussten, so ist dies für meine Versuche noch bei weitem mehr der Fall. Für *Rodet* endlich beherrschen typische osteomyelitische Knochenaffectionen das Bild ganz und gar. Warum, und warum es Anderen nicht gelungen ist, gleiche Resultate zu verzeichnen, das ist eine Frage, die vor der Hand offen gelassen werden muss, deren Beantwortung aber von eminenter Tragweite erscheint. Jedenfalls liegt gerade in der Differenz der Resultate ein Fingerzeig, die Worte *Kocher's* einer ernsten Würdigung zu unterziehen wenn er sagt, dass zwischen einer einfachen localisirten acuten Entzündung und den Fällen acutester Pyaemie nur ein gradueller, ein quantitativer Unterschied besteht. Sehen wir doch zum Beispiel denselben Mikroorganismus einmal ein einfaches Panaritium veranlassen, während er andermal durch eine acute Osteomyelitis mit foudroyantem Verlauf zum Tode führt. Und dass beiden Affectionen dieselben aetiologischen Momente zu Grunde liegen können, das ist wohl nicht zu bezweifeln. Wir erscheinen dazu berechtigt nur einen *Staphylococcus aureus* gelten zu lassen, wenn stets bei gleichen morphologischen Eigenschaften sich auch die gleichen biologischen Verhältnisse ergeben. Dieses letztere glaube ich auch nach meinen Versuchen bestätigt zu sehen, wenn die Resultate meiner Untersuchungen durch die Herkunft des *Staphylococcus* niemals modificirt wurden.

Was übrigens schliesslich die Beziehungen des *Staphylococcus aureus* zur Pyaemie betrifft, so möchte ich vorläufig nur mitgetheilt haben, dass es mir experimentell nicht gelang das charakteristische Bild der metastasirenden Thrombose hervorzu- bringen. Ligte ich auch grössere Gefässe mit inficirten Seiden- fäden, fanden sich auch die Coccen in den Thromben, ein Zerfall dieser konnte niemals beobachtet werden, sondern mit zunehmen- der Organisation des Thrombus verschwanden die in ihm befind- lichen Coccen.



Erklärung der Abbildungen.

- Fig. I. Oberfläche der Niere eines Kaninchens, welches am 8. Tage nach einer Injection in die vena femoralis verendet war. — Eiterniere. — Versuch 30. nat. Grösse.
- Fig. II. Dieselbe Niere auf dem Durschnitt. a) Grosser keilförmiger Käseherd. Nat. Grösse.
- Fig. III. Beginnende Abscessbildung im Anschluss an eine durch Coccen thrombosirte Nierenvene. Die Hauptmasse der Coccen ist im Schnitt aus dem Gefässlumen ausgefallen. S. IV. oc. I. Hartnak. Uebersichtsbild.
- Fig. IV. Bild III. bei $\frac{1}{12}$ homog. Immersion. a) Coccen in der Gefässwandung. b) Eingeschmolzenes Parenchym. Detritus mit spärlichen Coccen. c) Zone reichlicher Leukocytenauswanderung — massenhafte Coccen. d) Anscheinend normales Nierengewebe mit spärlichen Staphylococcen.
- Fig. V. VI. Interstitielle Nephritis. Die Harnkanälchen sind mit Coccen vollgestopft und fällt in ihrer Umgebung eine reichliche Bindegewebsentwicklung auf, welche schon mikroskopisch in Form weisslicher breiter Züge zu erkennen ist. Versuch 41. nat. Grösse.
- Fig. VII. Kaninchenherz a) Abscesse im Muskel. Nat. Grösse.
- Fig. VIII. Leberabscess. Kaninchenversuch 58. Nat. Grösse.
- Fig. IV. Abscesse in der Submucosa des Dünndarms. Versuch 38. Nat. Grösse.
- Fig. X. Cariöse Zerstörung eines Kniegelenks nach Injection einer Staphylococcenaufschwemmung in dasselbe. Die gelösten Sequester sind entfernt. Versuch 57. Nat. Grösse.
-

Fig. 1.



Fig. 2.



Fig. 5.



Fig. 6.



Fig. 8.



Fig. 7.



Fig. 9.



Fig. 4.

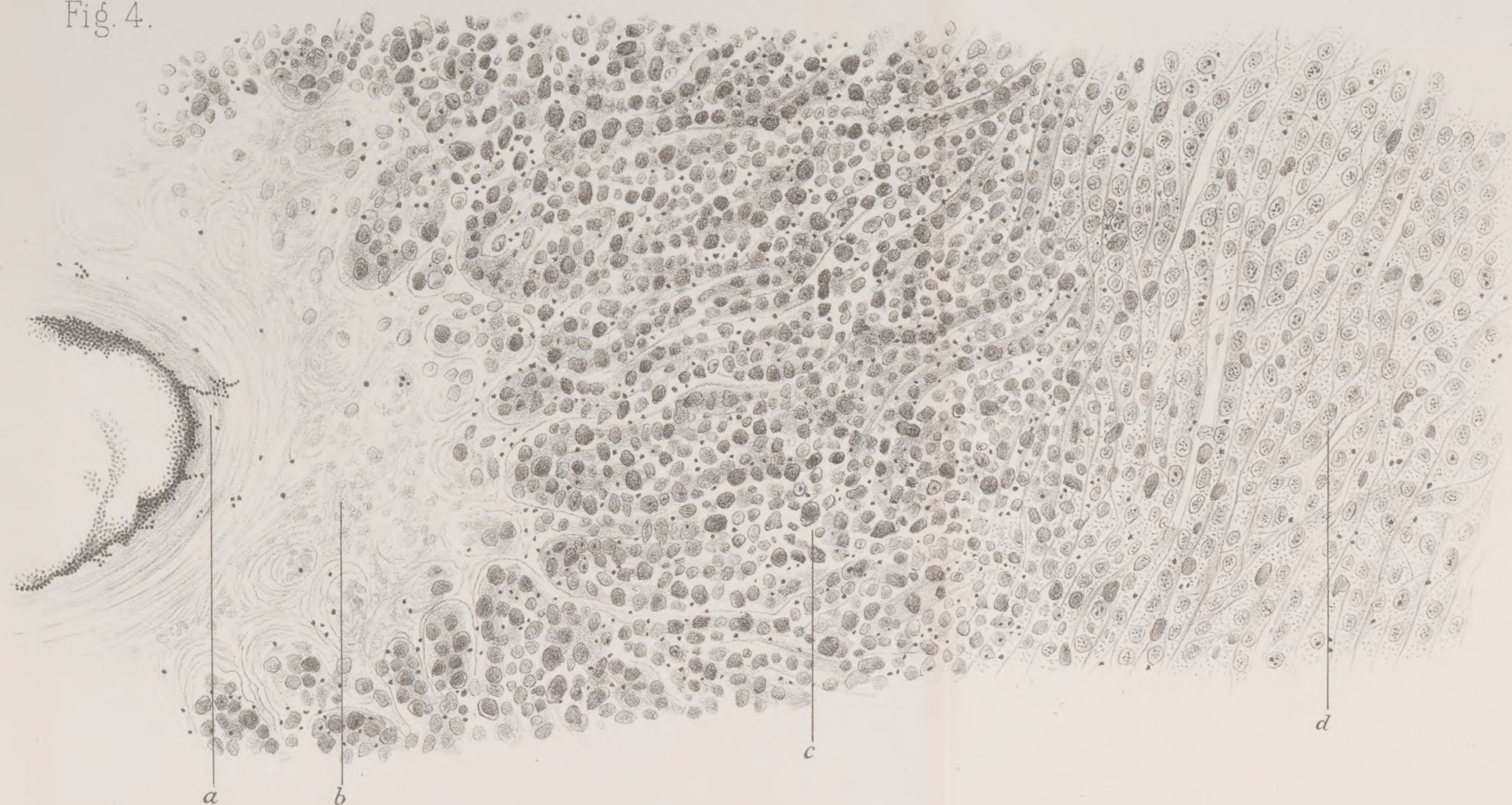
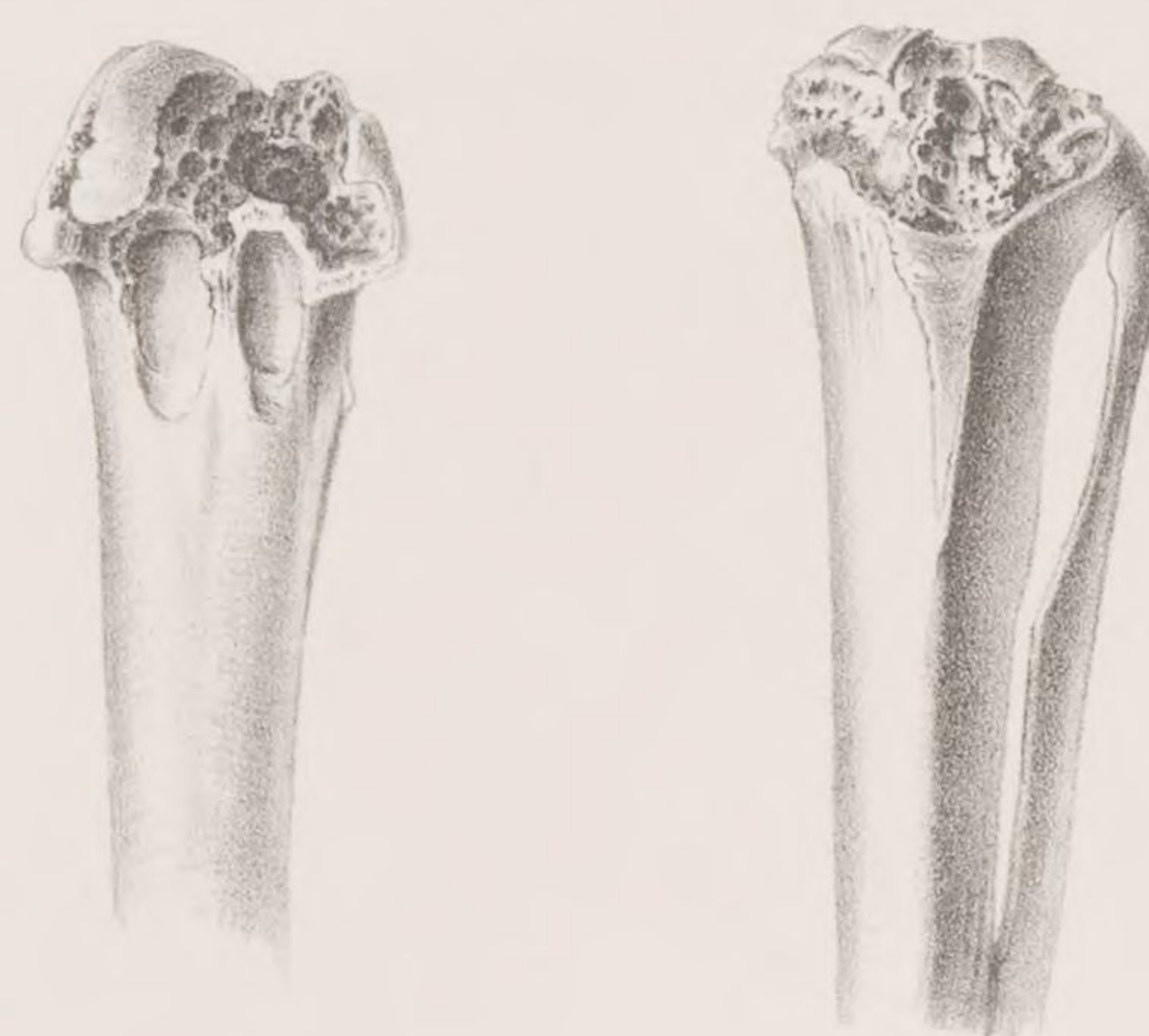


Fig. 3.



Fig. 10.



Rabus del.

Lith. J. A. Hofmann, Würzburg.

Im Verlage der Stahel'schen Universitäts-Buch- & Kunsthandlung in Würzburg sind erschienen und allerorts zu beziehen:

Aerztliche Prüfung und Vorprüfung (Staatsexamen und Tent. phys.) im Deutschen Reiche. Bekanntmachung vom 2. Juni 1883, nebst Anhang: die einschlägigen §§ aus der Gewerbe-Ordnung enthaltend. 1883. 2 Bogen kl. 8^o. elegant brosch. Preis 50 ₰.

Acetonurie von Seifert. 1882. gr. 8^o. Preis 80 ₰.

Anatomie, mikroskopische des menschlichen Körpers, Beitrag zu derselben von Stöhr. 1886. gr. 8^o. Mit 1 Tafel. Preis 80 ₰.

Alkaloiden, Absorption derselben in verschiedenen Organen des lebenden Thierkörpers von Dr. Jussewitsch. 1886. gr. 8^o. Preis 80 ₰.

Arzneimittel, einige neuere (Hydrochinon, Chinolinum tartar., Kairinium muriat.) Unters. über deren Wirkungsweise von Seifert. Mit 15 Holzschnitten. 1883. gr. 8^o. Preis M 2.80.

Athmungshemmung. Über die centrale Natur reflectorischer Athmungshemmung von C. Wegele. 1882. gr. 8^o. Mit 1 Curventafel und 1 Xylogr. Preis M 1.40.

Centren und Leitungsbahnen im Rückenmark des Frosches. Mit einem Excurs über **Leitungsbahnen im Rückenmark von Kaninchen und Katzen** von J. Gad. 1884. gr. 8^o. Mit 2 lithogr. Tafeln. Preis M. 3.20.

Einfluss der Witterung auf die Gesundheit im Allgemeinen und über Erkältungskrankheiten insbesondere, v. Hofmann. 1881. gr. 8^o. Mit einer lith. Tafel. Preis 40 ₰.

Erziehung und Abrichtung vom Standpunkte der Nervenphysiologie v. J. Gad. 1883. kl. 8^o. Preis 45 ₰.

Fick. A., Betr. über den **Mechanismus des Paukenfells**. 1886. gr. 8^o. Mit 2 Xylogr. Preis 80 ₰. — **Die Druckcurve und die Geschwindigkeitscurve** in der Arteria radialis des Menschen. Mit 1 farb. Tafel. 1886. gr. 8^o. Preis M 1.60. **Versuche über Wärmeentwicklung im Muskel** bei verschiedenen Temperaturen. 1885. gr. 8^o. Preis 80 ₰. — **Mechanische Untersuchung der Wärmestarre des Muskels**. 1885. gr. 8^o. Mit 1 lithogr. Tafel. Preis M 1.20. — **Myothermische Fragen und Versuche**. 1884. gr. 8^o. Mit 1 lithogr. Tafel. Preis M 1.20. — **Philosophischer Versuch über die Wahrscheinlichkeiten**. 1883. gr. 8^o. Preis M 1.20. — **Die Welt als Darstellung.** Akademischer Vortrag 1870. gr. 8^o. Preis 60 ₰. — **Die Naturkräfte in ihrer Wechselbeziehung.** Popul. Vorträge 1869. gr. 8^o. Preis M 1.80.

Gehirne von Verbrechern und Selbstmördern, Untersuchungen an 10 derselben von Schwekendiek. 1881. gr. 8^o. Preis M 2.80.

Gerhardt-Hausmann, Beobachtungen über das gelbe Fieber. 1884. gr. 8^o. Mit 1 Tafel. Preis M 1.

Geschäftsbücher, ärztliche, (Tagebuch, Hauptbuch, Register). In beliebiger Bogenzahl à 10 ₰ per Bogen. Eleg. geb. 1 Buch stark M 5.— 2. Buch stark M 7.20.

Geschlechtsorgane. Ueber die Variabilität der Entwicklung derselben beim Menschen v. R. Geigel. 1883. gr. 8^o. Mit 2 Tafeln. Preis M 1.80.

Hermaphroditismus. Ein Beitrag zur Lehre von demselben v. J. Reuter. 1885. gr. 8^o. Mit 1 lithogr. Tafel. Preis M 2.60.

Hyaline v. F. W. Kruckenberg. 1883. gr. 8^o. M 1.40.

Kephir. Historische und experimentelle Studien über denselben von J. Theodoroff. 1886. gr. 8^o. Preis M 1.20.

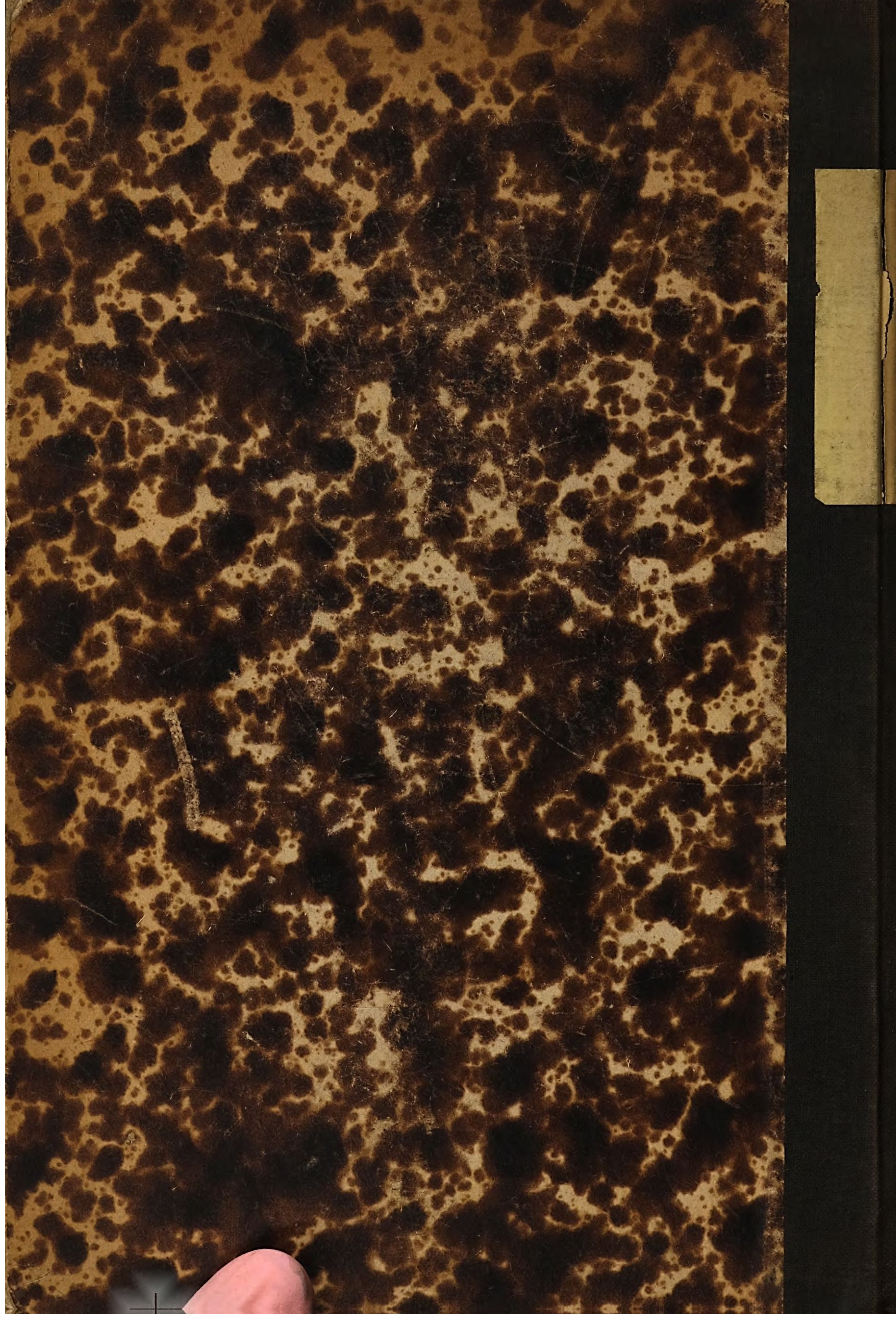
Kanalisation und Abfuhr in Würzburg. (Gekrönte Preisschrift der medicin. Facultät Würzburg.) 1886. gr. 8^o. Mit 1 in Farben ausgeführten Stadtplan von L. F. Hügel. Preis M 2.80.

Kölliker, A. v., Die Aufgaben der anatomischen Institute. Eine Rede, gehalten bei der Eröffnung der neuen Anatomie zu Würzburg am 3. November 1883. gr. 8^o. Preis 60 ₰. — **Zur Entwicklung des Auges und Geruchsorganes menschlicher Embryonen.** 1883. gr. 8^o. Mit 4 Tafeln. Preis M 3.20. — **Zur Kenntniss des Baues der Lunge des Menschen.** Mit 4 farbigen Quarttafeln. 1881. gr. 8^o. Preis M 3.

Medicin. Statistik der Stadt Würzburg pro 1880/81 von Kreis-Med.-Rath Schmitt. 1883. Mit 2 Tafeln. Preis M 2.80.

Nagetiere, das Ganglion nasopalatinum s. incisivum derselben v. Th. Aschenbrandt. Mit 1 Tafel. 1886. gr. 8^o. Preis M 1.20.

- Nahrungsmittel**, Gerichtlich-chemische Prüfung derselben; Methoden und Daten zur Beurtheilung etc. von L. Medicus. 1881. gr. 8^o. Preis *M* 3.
- Nase**, deren Bedeutung für die **Athmung** von Dr. T. Aschenbrandt. Mit 1 Tafel. 1886. gr. 8^o. Preis *M* 1.50.
- Nervenfaser**. Zum feineren Bau der peripheren Nervenfaser v. Dr. E. Jacobi. Mit 1 farbigen Tafel. 1883. gr. 8^o. Preis *M* 1.80.
- Orthop. Gymnastik** auf Grundlage der Therapie der **Scoliose** v. Staffel. 1882. gr. 8^o. Mit 1 Tafel und 15 Xxlogr. Preis *M* 2.
- Ohrtheile**, äussere, Topographie derselben, mit Berücksichtigung der hier einwirkenden Verletzungen von Kirchner. Mit 1 Tafel in Farbendruck. 1881. gr. 8^o. Preis *M* 2.
- Schädellehre**, über deren Beziehungen zu Physiologie, Psychiatrie und Ethnologie von Dr. Rieger. 1882. gr. 8^o. Preis *M* 4.
- Temperaturcurven** Würzburger, für Aerzte, Naturforscher etc. Ausg. A. 8 Stück kleineren Formats (40×90 mm) und 6 Stück grösseren Formats (50 × 216 mm) Preis in Couvert 40 *S*. Ausgabe B. 9 Tafeln in Format von (88 × 225 mm). Preis in Couvert 40 *S*. Einzelne Tafeln: à 5 *S*, 20 Stück: 90 *S*, 100 Stück: *M* 3 (Eingeführt im k. Juliussp. i. Würzb. u. a. O.)
- Tuberkelbacillen** und über deren diagnostische Bedeutung von Fr. Müller. 1883. gr. 8^o. Preis 60 *S*.
- Virchow**, Ueber die Gefässe der Chorioidea des Kaninchens. Mit 1 farbigen Quarttafel. 1881. gr. 8^o. Preis *M* 1.60.
- Wärme-Dispnoë**, Beitrag zur, von Mertschinsky. Mit 2 Curventafeln. 1881. gr. 8^o. Preis *M* 1.60.
-
- Paranephritis**, die abscedirende und ihre Behandlung von Dr. A. Rosenberger. 1879. gr. 8. Preis *M* 1.80.
- Luxation des Schlüsselbeins** von Dr. Ernst Schalk. 1882. gr. 8^o. Preis 80 *S*.
-
- Härte des Stahls**. Ueber den Einfluss derselben auf dessen Magnetisirbarkeit und des Anlassens auf die Haltbarkeit der Magnete von Strouhal u. Barus. Mit 2 Tafeln. 1882. gr. 8^o. Preis *M* 2.40.
- Bernsteinsäureäthylester**. Ueber das Product der Einwirkung von Alkalimetallen auf denselben. Von Herrmann. 1881. gr. 8^o. Mit 2 Abb. Preis *M* 1.20.
- Ganglion nasopolatinum** s. incisivum der Nagethiere von Th. Aschenbrandt. 1886. gr. 8^o. Mit 1 lithogr. Tafel. Preis *M* 1.20.
- Farbenreactionen**. Zur Charakteristik einiger physiologisch und klinisch wichtigen — von F. W. Kruckenberg. 1884. gr. 8^o. Mit 1 lith. Tafel. Preis *M* 1.40.
- Vogeleierschalen**, deren Farbstoffe von F. W. Kruckenberg. 1883. gr. 8^o. Mit 3 Tafeln. Preis *M* 1.20.
- Farbstoffe** der Blüten und Früchte. Von A. Hansen. 1884. gr. 8^o. Mit 2 Spectraltafeln. Preis *M* 1.50.
- Pflanzenanatomie** und Physiologie. Repetitorium derselben mit Anhang über Medicinalpflanzen v. A. Hansen. 1884. gr. 8. Preis *M* 2.
-
- Molluskenfauna** von Aschaffenburg nebst Beiträgen zur Fauna des Spessarts. von C. Flach. 1886. gr. 8^o. Preis *M* 1.
- Käfer** der unterpleistocänen Ablagerungen bei Hösbach (Aschaffenburg) von C. Flach. 1884. gr. 8^o. Mit 2 lith. Tafeln. Preis *M* 1.50.
- Mikroskopische Zirkone** und Titan-Mineralien; Ueber das Vorkommen derselben in den Gesteinen von H. Thürach. 1884. gr. 8^o. Mit 1 lith. Tafel. Preis *M* 2.80.
- Phonolite** des Hegau's mit besonderer Berücksichtigung ihrer chemischen Constitution von G. F. Föhr. 1883. gr. 8^o. Preis *M* 2.
- Sandberger**, F., Neue Beweise für die Abstammung der Erze aus dem Nebengestein. 1883. gr. 8^o. Preis 80 *S*. — Die Mollusken von Unterfranken diesseits des Spessarts. 1886. gr. 8^o. Preis *M* 1. — Die Verbreitung der Mollusken in den einzelnen natürlichen Bezirken Unterfrankens und ihre Beziehungen zu der pleistocänen Fauna. 1886. gr. 8^o. Preis *M* 1. — Ueber die Ablagerungen der Glacialzeit und ihre Fauna bei Würzburg. 1879. gr. 8^o. Preis 60 *S*.
- Triasformation** im nordöstlichen Westfalen und einigen angrenzenden Gebieten, Mittheil. von E. Carthaus. 1886. gr. 8^o. Mit 1 Profiltafel in Farbendruck. Preis *M* 3.80.



Lübbert, Anton

Biologische Spaltpilzuntersuchung Der Staphylococcus pyogenes Aureus u. d.
Osteomyelitiscoccus

Würzburg 1886

Path. 793 cf

urn:nbn:de:bvb:12-bsb11873010-7